

**Thoraxtumoren des Jenaer Referenzzentrums für
Weichgewebstumoren -
Klinisch-pathologische Analyse eines Zweijahreszeitraums**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Kathrin Nitsche

geboren am 23.07.1980 in Naila

Gutachter

- 1.** Herr Prof. Dr. med. Iver Petersen
Institut für Pathologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Ziegelmühlenweg 1, 07743 Jena

- 2.** Herr Prof. Dr. med. Thomas Knösel
Pathologisches Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München
Thalkirchner Str. 36, 80337 München

- 3.** Herr Prof. Dr. med. Arndt Hartmann
Pathologisches Institut der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
Krankenhausstr. 8-10, 91054 Erlangen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.04.2013

Abkürzungsverzeichnis

ALT:	Atypischer lipomatöser Tumor
DKKR:	Deutsches Kinderkrebsregister
EHE:	Epitheloides Hämangioendotheliom
FISH:	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FNCLCC:	French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
GIST:	Gastrointestinaler Stromatumor
HE:	Hämatoxylin-Eosin
HPF:	High power field
MFH:	Malignes fibröses Histiozytom
MPNST:	Maligner peripherer Nervenscheidentumor
NCI:	United States National Cancer Institute
NOS:	not otherwise specified
PCR:	Polymerasekettenreaktion
pPNET:	peripherer primitiver neuroektodermaler Tumor
RKI:	Robert-Koch-Institut
SFT:	Solitärer fibröser Tumor
WHO:	Weltgesundheitsorganisation

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG.....	5
EINLEITUNG.....	7
EPIDEMIOLOGIE	7
ÄTIOLOGIE UND PROGNOSE	8
HISTOLOGIE, LOKALISATION, DIGNITÄT UND METASTASIERUNG.....	10
DIAGNOSTIK	13
<i>Resektatbeurteilung.....</i>	<i>13</i>
<i>Immunhistochemie</i>	<i>14</i>
<i>Molekularpathologische Diagnostik.....</i>	<i>15</i>
HINTERGRUND	17
ZIELE DER ARBEIT	18
PUBLIZIERTE ORIGINALARBEIT	19
<p>THORACIC NEOPLASMS AT THE JENA REFERENCE CENTER FOR</p> <p>SOFT TISSUE TUMORS.</p> <p>NITSCHKE K, GÜNTHER B, KATENKAMP D, PETERSEN I.</p> <p>JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY. 2011 DEC 9.</p>	
DISKUSSION.....	20
METHODIK UND FEHLERANALYSE	20
ERGEBNISSE.....	22
<i>Tumoren des Herzens.....</i>	<i>24</i>
<i>Tumoren der Brust.....</i>	<i>25</i>
<i>Tumoren der Pleura.....</i>	<i>27</i>
<i>Tumoren der Lunge.....</i>	<i>28</i>
SCHLUSSFOLGERUNG	31
LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS.....	32
ANHANG: LEBENS LAUF.....	36
DANKSAGUNG.....	37
EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG.....	38

Zusammenfassung

Hintergrund

Das Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Jena ist bereits seit Jahren Konsultations- und Referenzzentrum für Weichgewebstumoren und verfügt als klinisches Register über wertvolle statistische Informationen zu nicht-epithelialen Neoplasien. Retrospektiv wurde eine klinisch-pathologische Analyse der vorhandenen Daten über Weichgewebstumoren des Thorax der Jahre 2006/07 durchgeführt.

Fragestellung und Ziele

Ziele waren die Digitalisierung der gesammelten Daten des Jenaer Weichgewebstumorregisters und die Analyse der den Thorax betreffenden Fälle hinsichtlich der unten genannten Parameter. Aus den Werten konnten wir insbesondere schließen, wie häufig die unterschiedlichen Entitäten den Thorax betreffen, wo diese bevorzugt lokalisiert sind und wie sich das Geschlechterverhältnis darstellt. Die Ergebnisse wurden mit den in der Literatur veröffentlichten Werten verglichen, um diese zu verifizieren, Differenzen zu ermitteln sowie mögliche Ursachen unterschiedlicher Resultate zu eruieren.

Material und Methoden

Pathologische Praxen und Institute aus ganz Deutschland senden Gewebeproben potentieller nicht-epithelialer Neoplasien zur Verifizierung bzw. diagnostischen Einordnung an das Jenaer Weichgewebstumorregister. Diese werden mittels konventioneller Histologie, Immunhistochemie sowie molekulargenetischer (PCR: Polymerasekettenreaktion) und molekularzytogenetischer (FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) Untersuchungen analysiert. Ein Referenzbefund mit Diagnose wird erstellt. Die retrospektive klinisch-pathologische Analyse der Daten der Jahre 2006 und 2007 erfolgte auf Basis der Antwortschreiben an die jeweils einsendenden Kollegen. In Excel-Tabellen wurden Patientenalter, Geschlecht, Tumorart, histologischer Subtyp, Diagnose, Dignität, Lokalisation und, falls vorhanden, die Tumorgroße vermerkt. Die Diagnosen orientierten sich an der geltenden Tumorklassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Um auch nicht weiter zu spezifizierende Tumoren eingruppiieren zu können, definierten wir jedoch eine zusätzliche Untergruppe: *Sarkome ohne erkennbare Liniendifferenzierung*. Von den insgesamt 7.042 Fällen des Zweijahres-

zeitraums waren 1071 (15.2%) thorakal lokalisiert. Diese wurden eingeteilt in oberflächliche (Haut, Brust und Brustwand), tiefe (Mediastinum, Herz, Pleura und Lunge) und das Skelett (Knochen und Spinalkanal) betreffende Tumoren. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf Tumoren von Brust, Herz, Pleura und Lunge gelegt. Mittels SPSS (Version 17.0) wurden Geschlechterverhältnisse, Häufigkeiten sowie das mediane Alter berechnet und entsprechende Diagramme erstellt.

Ergebnisse

Drei Viertel der 1071 den Thorax betreffenden Läsionen waren nicht-epitheliale Tumoren (75,3%, $n = 806/1071$). 68.1% ($n = 549/806$) davon waren als maligne ($n = 439$) oder intermediär maligne ($n = 110$) einzustufen. Das mediane Alter der Patienten mit benignen Weichgewebstumoren lag bei 50 Jahren, bei intermediärer Dignität bei 53 Jahren und bei Sarkomen bei 61 Jahren. Das Geschlechterverhältnis war mit einem Anteil von 50,5% Männern ($n = 407/806$) zwar insgesamt ausgeglichen, zeigte jedoch für einzelne Entitäten deutliche Unterschiede. Die Mehrzahl stellten fibroblastische/myofibroblastische ($n = 211$) und undifferenzierte mesenchymale Läsionen ($n = 197$) dar. Weitaus am häufigsten wurden undifferenzierte Sarkome diagnostiziert (nicht-pleomorph: $n = 134$, pleomorph: $n = 55$), gefolgt von atypischen lipomatösen Tumoren ($n = 30$), Fibromatosen vom Desmoid-Typ ($n = 30$) und solitären fibrösen Tumoren ($n = 27$).

Fast 70% (68,5%, $n = 552/806$) der Weichgewebstumoren waren oberflächlich lokalisiert, 26,2% tief ($n = 211/806$) und 5,0% betrafen das Skelett ($n = 40/806$). Drei Fälle waren keiner genauen Lokalisation zuzuordnen. 13 nicht-epitheliale Tumoren betrafen das Herz, 37 die Pleura, 107 die Lunge und 66 die Brust.

Schlussfolgerungen

Verglichen mit Karzinomen sind Sarkome seltene Tumoren. Dies erklärt die vergleichsweise spärliche Referenzliteratur zu einigen, von uns registrierten, nicht-epithelialen Neoplasien mit ungewöhnlicher Histologie oder ungewöhnlicher Lokalisation. Häufig umfassen Studien zu mesenchymalen Tumoren nur geringe Fallzahlen. Auch die Datenlage hinsichtlich Risikofaktoren und Epidemiologie der Weichgewebstumoren im Erwachsenenalter in Deutschland ist nicht umfangreich. Auf diesen Gebieten besteht demnach noch Forschungsbedarf.

Einleitung

Epidemiologie

Sarkome sind seltene maligne Tumoren, die sich im Weichgewebe entwickeln und laut Tumorklassifikation der Weltgesundheitsorganisation weniger als ein Prozent aller malignen Neubildungen repräsentieren. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 65 Jahre, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen. Die Mehrzahl der Weichgewebstumoren ist gutartig. Sie kommen etwa einhundertmal häufiger vor als Sarkome (Fletcher et al. 2002).

Selbst in der Gesundheitsberichterstattung des Robert-Koch-Instituts (RKI), die sich den Krebshäufigkeiten der Jahre 2005/2006 in Deutschland widmet, erscheinen Sarkome nur im Kapitel *Krebs bei Kindern* (Husmann et al. 2010). Die aktuelle Ausgabe des RKI von 2012 erwähnt Sarkome, neben den im Kindesalter häufig vorkommenden Entitäten, immerhin als mögliche, wenn auch seltene Neoplasien in den Kapiteln *Krebs gesamt* und *Gallenblase und Gallenwege* (Kaatsch et al. 2012). Im Folgenden werde ich mich jedoch vorrangig auf die Publikation von 2010 beziehen (Husmann et al. 2010). In dieser Ausgabe werden alle bösartigen Neoplasien erfasst, inklusive des malignen Melanoms, jedoch keine anderen Arten des Hautkrebses. Wohl aufgrund des deutlich häufigeren Vorkommens, wird hauptsächlich von Karzinomen berichtet (Husmann et al. 2010). Das Zentrum für Krebsregisterdaten am RKI ist als übergeordnete Institution zuständig für die Überprüfung der Vollständigkeit, die Auswertung und Publikation der von den epidemiologischen Landeskrebsregistern übermittelten Daten (Husmann et al. 2010). Da diese bis vor einigen Jahren nicht in allen Bundesländern bestanden und somit noch nicht alle Landeskrebsregister über umfassende Zahlen verfügen, werden die Daten von bereits seit längerem bestehenden Registern, wie zum Beispiel dem des Saarlandes, für Krebsinzidenzschätzungen herangezogen (Bertz et al. 2010).

Im Gegensatz dazu besteht das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz bereits seit mehr als 30 Jahren. Seit 1991 werden hier auch die Daten der Neuen Bundesländer erfasst. Mit über 44.000 Fällen erreicht es eine mehr als 95-prozentige Vollständigkeit und entspricht damit den internationalen Standards für epidemiologische Krebsregister. Alle Krebserkrankungen im Kinder- und Jugendalter, die vor dem 18. Geburtstag diagnostiziert werden, werden erfasst (Husmann et al.

2010). In Deutschland treten jährlich 1800 Krebsneuerkrankungen bei Kindern auf (Inzidenz: 159 pro 1 Million der unter 15-Jährigen). Jedes Neugeborene hat eine Wahrscheinlichkeit von 0,2% bis zum 15. Lebensjahr an Krebs zu erkranken. Das entspricht jedem 500. Kind (Husmann et al. 2010).

Laut eines Berichts des DKKR über die Auswertung der epidemiologischen Daten der Jahre 1985 bis 2004 sind 6,6% der malignen Tumoren im Kindesalter Sarkome (Weihkopf et al. 2008). Sie stellen damit die fünfhäufigste Krebsart bei Kindern dar, wobei das Rhabdomyosarkom am häufigsten vorkommt und, nach Neuroblastom und Wilmstumor, dritthäufigster solider extrakranieller Tumor der Kindheit ist (Weihkopf et al. 2008).

Insgesamt ist das Vorkommen der verschiedenen Entitäten altersabhängig: Nach Rhabdomyosarkomen sind extraossäre Ewing-Sarkome und periphere primitive neuroektodermale Tumoren im Kindes- und Jugendalter häufig. Dabei treten Rhabdomyosarkome meist bereits im Kindesalter auf, während Ewing-Sarkome eher Jugendliche betreffen (Harms 2004). Im Erwachsenenalter dagegen sind adipozytär differenzierte Neoplasien die am häufigsten diagnostizierten Weichgewebstumoren, vorrangig in Form der benignen Variante des Lipoms, aber auch in maligner Form als Liposarkom (Fletcher et al. 2002).

Eine bevölkerungsbezogene Studie der Jahre 1978 bis 1997, die 5802 Sarkomfälle bei Kindern in Europa umfasst, berechnete eine jährlich um zwei Prozent steigende Inzidenzrate (Pastore et al. 2006). Für deutsche Kinder war ein Anstieg weniger deutlich, jedoch, insbesondere für am Thorax lokalisierte Sarkome, nachzuweisen (Weihkopf et al. 2008).

Hinsichtlich der Sarkominzidenzraten und deren zeitlicher Entwicklung bei deutschen Erwachsenen lassen sich nur eingeschränkt Aussagen treffen, da Daten nicht umfassend und vor allem im Rahmen klinischer Krebsregister vorhanden sind. Die Schätzung des RKI für Krebsneuerkrankungen im Jahr 2010 beläuft sich auf 450.000 Krebsneuerkrankungen. Von diesen wiederum sind geschätzte 246.000 Betroffene männlichen Geschlechts (Husmann et al. 2010). Sind, wie nach den Angaben der WHO zu erwarten, ein Prozent davon maligne mesenchymale Neoplasien, so haben geschätzte 4.500 Personen in Deutschland im Jahre 2010 ein Sarkom entwickelt.

Ätiologie und Prognose

Ätiologie sowie zellulärer Ursprung einer Vielzahl von Weichgewebstumoren sind, trotz verbesserter Diagnostik- und Nachweismethoden, weiterhin unklar. Jedoch sind

inzwischen einige Risikofaktoren sowie genetische Erkrankungen bekannt, die die Genese von Weichgewebstumoren begünstigen. So wurde das gehäufte Vorkommen von Sarkomen in therapeutisch bestrahlten Geweben beobachtet. Am häufigsten entstehen dabei Osteosarkome, Fibrosarkome und undifferenzierte pleomorphe Sarkome (Vautravers et al. 2010). Die Entwicklung dieser meist subfaszial gelegenen sowie oft hoch-gradigen und schlecht differenzierten pleomorphen mesenchymalen Neoplasien ist dosisabhängig und nach einer Latenzzeit von fünf oder mehr Jahren zu erwarten. Subkutane Angiosarkome als Zweitumoren nach Bestrahlung der Brust aufgrund von Brustkrebs sind bereits nach nur 18 Monaten möglich (LeBoit et al. 2006). Die Inzidenz dieser sekundären Tumoren nach Einwirkung von ionisierender Strahlung von 50 Gy oder mehr beträgt je nach Studie bis zu ein Prozent (Fletcher et al. 2002).

Das Li-Fraumeni-Syndrom, eine seltene autosomal dominant vererbte Keimbahnmutation des p53-Tumorsuppressorgens, erhöht ebenfalls das Risiko an einem Sarkom zu erkranken. Im Alter von 30 Jahren hat die Hälfte der von der Mutation Betroffenen bereits maligne Tumoren entwickelt, mehr als 30% davon Sarkome des Weichgewebes oder des Knochens (Fletcher et al. 2002). Die Neurofibromatose, eine weitere autosomal dominant vererbte Krankheit, ist charakterisiert durch die Entstehung von multiplen Neurofibromen. Bis zu zwei Prozent dieser benignen Nervenscheidentumoren der Neurofibromatose Typ I können durch maligne Transformation zum MPNST (malignen mesenchymalen Nervenscheidentumor) werden (Fletcher et al. 2002).

Auch virale Infektionen spielen eine Rolle bei der Entstehung von Sarkomen: beispielsweise kann die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus in Kombination mit einer Immundefizienz zur Ausbildung von glattmuskulären Tumoren führen, oder das Humane Herpesvirus 8 zur Entstehung von Kaposi-Sarkomen (Fletcher et al. 2002).

Weiterhin kann die Exposition gegenüber chemischen Karzinogenen wie Vinylchlorid, Dioxin, Phenoxyherbizide und Chlorophenole das Risiko der Sarkomgenese erhöhen (Fletcher et al. 2002).

Ein kürzlich durchgeführter Vergleich von sieben Studien mit insgesamt 1501 Patienten über die Entwicklung von Osteosarkomen in Korrelation zum Geburtsgewicht und der Körpergröße bei Diagnosestellung fand einen deutlichen Zusammenhang zwischen Sarkomentwicklung und schnellem Knochenwachstum. Gleichgültig, ob Letzteres im Mutterleib oder erst während der Pubertät stattfand. Ein Geburtsgewicht von mehr als

4.046 g und eine überdurchschnittliche Körpergröße (oberhalb der 50. Perzentile) ging dabei mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Osteosarkoms einher (Mirabello et al. 2011). Eine weitere Studie enthüllte außerdem eine signifikante Korrelation zwischen positiver Familienanamnese für Krebs bei nahen Verwandten und der Entwicklung von hochgradigen (G3) Sarkomen (Newcomer et al. 2011).

Prognosebestimmend sind vor allem das Staging und das Grading. Hoch-gradige bzw. schlecht oder undifferenzierte Sarkome haben ein hohes Metastasierungsrisiko sowie niedrigere Überlebensraten. Für Patienten mit Sarkomen der Extremitäten fand eine systematische Analyse heraus, dass ein fortgeschrittenes Alter, große sowie hoch-gradige Tumoren mit einer schlechten Prognose und einer erhöhten sarkomspezifischen 10-Jahres-Mortalität vergesellschaftet sind (Sinha et al. 2010). Eine retrospektive Analyse von 17.364 Patienten einer bevölkerungsbezogenen Studie ergab, dass, bei gleichem Tumorgrad, das Überleben vom histologischen Subtyp beeinflusst wurde (Sinha & Peach 2010). Auch das Zigarettenrauchen beeinflusst die Prognose. So haben Raucher unter 50 Jahren verglichen mit Nichtrauchern derselben Altersgruppe eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit (Newcomer et al. 2011).

Histologie, Lokalisation, Dignität und Metastasierung

Die diagnostische Eingruppierung der Sarkome erfolgt nach dem Gewebe, das die Tumoren imitieren. Man unterscheidet hierbei adipozytäre, fibroblastische/myofibroblastische, fibrohistiozytäre, glattmuskuläre, perivaskuläre, skelettmuskuläre, vaskuläre, chondro-ossäre sowie eine unklare Liniendifferenzierung. Grundsätzlich können Sarkome in jedem Bereich des Körpers lokalisiert sein, betreffen jedoch zu 75% die Extremitäten, insbesondere die Oberschenkel. Im Gegensatz zu Karzinomen werden vier Dignitäten unterschieden: benigne, intermediär maligne (selten metastasierend), intermediär maligne (lokal aggressiv) und maligne (Fletcher et al. 2002). Mit der Ausnahme von Neurofibromen, die beim M. Recklinghausen in MPNST übergehen können, ist eine maligne Transformation benigner mesenchymaler Tumoren höchst selten (Brodowicz et al. 2011), so dass benigne Läsionen durch chirurgische Sanierung geheilt werden können. Lokal aggressive Tumoren metastasieren zwar nicht, wachsen jedoch infiltrativ und destruktiv und sollten ebenfalls entfernt werden. Aufgrund der häufigen Neigung zu Lokalrezidiven sollte auf Tumorfreiheit der Resektionsränder geachtet werden (Fletcher et al. 2002). Die Wahrscheinlichkeit Tochtergeschwülste zu säen kann bei selten metastasierenden Neoplasien bis zu 2% betragen. Dabei können

diese Tumoren ebenfalls lokal aggressiv sein. Maligne mesenchymale Tumoren jedoch metastasieren in bis zu 20-100 Prozent der Fälle, je nach histologischem Subtyp und Gradeinteilung. Wird die Läsion als niedrig-gradig eingestuft, was nur ein Viertel der Sarkome betrifft, besteht ein 2-10 prozentiges Risiko Fernmetastasen zu entwickeln (Fletcher et al. 2002). Bei diesen Tumoren ist ebenfalls auf eine weite Exzision mit Tumorfreiheit der Resektionsränder zu achten, da bei Rezidiven nicht selten eine Tumorprogression in eine höhergradige Läsion beobachtet werden kann (Brodowicz et al. 2011).

Das histologische Grading gibt Auskunft über den Malignitätsgrad, Metastasierungs- und Überlebenswahrscheinlichkeit. Der Mitoseindex und der Tumornekrosegrad sind die wichtigsten Einflußfaktoren des empfohlenen drei-gradigen Einteilungssystems.

Meist werden das NCI- (United States National Cancer Institute) und das FNCLCC-System (French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) verwendet. Das NCI-System bewertet eine Kombination aus histologischem Typ, Zellularität, Pleomorphismus und Mitoserate, um dem Tumor Grad I oder Grad III zuzuschreiben. Alle anderen Sarkomtypen werden als Grad II oder III gewertet, je nachdem, ob sie die Grenze von 15% des Nekrosegrades über- oder unterschreiten (Fletcher et al. 2002). Das FNCLCC-System hingegen bewertet Tumordifferenzierung, Mitoserate und Nekrosen (Tabelle 1).

Parameter	Beurteilung	Score
Differenzierung/Tumortyp	klar erkennbar	1
	nicht erkennbar	2
	unklar	3
Nekrosen	keine	0
	<50 Prozent	1
	≥50 Prozent	2
Mitosen (pro 10 HPF) HPF = High Power Field.	<10	1
	10 bis ≤19	2
	≥20	3
Gesamtscore		
Histologisches Grading	Gesamtscore	
G1	2, 3	
G2	4, 5	
G3	6, 7, 8	

Tabelle 1: Sarkomgrading nach FNCLCC (Brodowicz et al. 2011)

Beide Systeme sind von hohem prognostischem Wert, jedoch wird nicht bei allen Sarkomarten das Grading angewandt, da es für manche Entitäten keine prognostische Aussagekraft hat. Dazu gehören beispielsweise das Angiosarkom und der MPNST (Fletcher et al. 2002). Anderen Entitäten hingegen wird mit deren Diagnose immer ein bestimmtes biologisches Grading – *low* oder *high grade* – zugeschrieben, das auf der Kenntnis des biologischen Verhaltens des Tumortyps beruht. So zum Beispiel dem low-grade fibromyxoiden Sarkom. Zu beachten ist, dass das histologische Grading vor einer neoadjuvanten Radio- bzw. Chemotherapie stattfinden sollte, da diese die Anzahl der Mitosen als auch die Zellmorphologie verändern kann (Brodowicz et al. 2011).

Das Staging maligner mesenchymaler Tumoren erfolgt nach TNM-System (Tabelle 2). Eine Besonderheit gegenüber Karzinomen ist die Tatsache, dass neben Tumorgöße, regionalem Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung auch das histopathologische Grading in die Stadieneinteilung einfließen. Dabei gelten histopathologisch als G1 und G2 klassifizierte Tumoren als sog. *low-grade* Sarkome, G3-Neoplasien als *high-grade* Sarkome (Brodowicz et al. 2011).

<u>TNM-System</u>				
<u>T: Primärtumor:</u>	T1	≤ 5 cm	1a	oberflächlich
			1b	tief
	T2	> 5 cm	2a	oberflächlich
			2b	tief
<u>Histologisches Grading</u>	<u>Primärtumor</u>	<u>Stadium</u>	<u>Metastasierung</u>	
Low grade	T1	I A	N0 oder NX, M0	
	T2	I B		
High grade	T1a	II A		
	T1b			
	T2a	II B		
	T2b	III		
Jedes G	Jedes T	IV	N1 und/oder M1	

M = Fernmetastase, N = Lymphknoten, X = nicht beurteilbar, 0 = nicht nachweisbar

Tabelle 2: TNM-System der Sarkome (Brodowicz et al. 2011)

Sarkome streuen bevorzugt hämatogen, wobei die Tochtergeschwülste hauptsächlich die Lunge betreffen. Bei Diagnosestellung haben sie in jedem zehnten Fall bereits

metastasiert. Mindestens ein Drittel der Patienten stirbt an der Erkrankung, meist aufgrund der Lungenmetastasierung (Fletcher et al. 2002). Nur selten erfolgt eine lymphogene Streuung, beispielsweise bei Klarzell- und Rhabdomyosarkomen (Brodowicz et al. 2011).

Diagnostik

Die richtige pathologische Diagnose zu stellen kann aufgrund fehlender Erfahrung mit den seltenen Entitäten schwierig sein, was die Gefahr von Fehldiagnosen erhöht. Eine Studie der Ruhr-Universität Bochum an 603 Patienten mit Sarkomen im Bereich der Extremitäten fand heraus, dass etwa 60% der Erstdiagnosen von nicht spezialisierten Pathologen, die später eindeutig als Sarkome verifiziert wurden, fehlerhaft waren (Lehnhardt et al. 2009). Die Fehlerquote war dabei abhängig von den jeweils untersuchten Entitäten. So wurden in dieser Studie nahezu 80% der MPNST primär falsch diagnostiziert. Um diese hohe Fehldiagnoserate zu senken und die betroffenen Patienten der adäquaten Therapie zuzuführen, sollten Gewebeproben, bei denen der Verdacht auf Vorliegen eines malignen mesenchymalen Tumors besteht, Experten in spezialisierten Zentren zur Begutachtung zugesandt werden.

Das Institut für Pathologie des Uniklinikums Jena ist bereits seit 1978 Referenzzentrum für Weichgewebstumoren. Mit mehr als 3000 zugesandten Gewebeproben jährlich, mehr als der Hälfte der geschätzt anfallenden Konsultationsfälle, ist es das größte dieser Art in Deutschland. Es verfügt somit über wertvolle Daten, die repräsentative Informationen zur Epidemiologie dieser seltenen Tumoren geben (Petersen et al. 2011).

Resektatbeurteilung

Zunächst werden Größe und Lokalisation der Läsion, auch hinsichtlich ihrer Lage zur subkutanen Faszie, beurteilt. Letztere entscheidet über die Eingruppierung als oberflächlicher oder tief sitzender Tumor. Auch die Tumorfreiheit der Resektionsränder sowie die Infiltration von Nachbarstrukturen und die Beurteilung des biologischen Potentials müssen beachtet werden. Letzteres sollte erst nach der Diagnose der Entität erfolgen, da manch benigne Läsion eine Vielzahl an Mitosen aufweisen kann, ohne andere Malignitätskriterien zu erfüllen, wie z. B. die noduläre Faszitis (Brodowicz et al. 2011). Trotz sich ständig fortentwickelnder neuer diagnostischer Methoden ist die Beurteilung des morphologischen Phänotyps nach Färbung der Gewebsschnitte des mit Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Probenmaterials mit der HE-Standardfärbung (Hämatoxylin-Eosin) weiterhin diagnostischer Goldstandard. Hiernach

können weiterführende immunhistochemische oder auch molekularpathologische Methoden eingesetzt werden, um die gestellte Verdachtsdiagnose zu verifizieren (Katenkamp et al. 2009).

Einen ersten Hinweis auf die zugrundeliegende Entität liefert die Zellform, wobei Spindelzellen die am häufigsten vorkommende Form primärer als auch sekundärer Weichteiltumoren darstellen. Differentialdiagnostisch sind benigne als auch maligne mesenchymale Tumoren sowie pseudosarkomatöse oder reaktive Läsionen in Betracht zu ziehen. Als Faustregel kann gelten, dass sich maligne Prozesse eher zellreich mit zahlreichen Mitosen und pleomorphen Zellen darstellen, während benigne Läsionen meist wenige kleine und monomorphe Zellen aufweisen (Bode-Lesniewska 2011).

Eine eventuell vorhandene myxoide Grundsubstanz lässt sich mittels Papanicolaou-Färbung grün bis blau darstellen. Zur weiteren Eingrenzung der Differentialdiagnose sind unter anderem die Lokalisation der Läsion, als auch weitere morphologische Merkmale zu beurteilen. So legt ein tiefliegender Tumor im Bereich des Oberschenkels mit vielen verzweigten Kapillaren und myxoider Grundsubstanz den Verdacht auf ein myxoides Liposarkom nahe (Bode-Lesniewska 2011).

Meist sind hoch-maligne Prozesse zellreich mit oft großen und pleomorphen Zellen. Mittels Immunhistochemie sollten differentialdiagnostisch wenig differenzierte Karzinome, maligne Melanome und maligne Lymphome ausgeschlossen werden. Aber auch runde Zellen können bei hoch-malignen Neoplasien vorkommen, wobei ebendiese Differentialdiagnosen beachtet werden müssen (Bode-Lesniewska 2011).

Neben Karzinomen, Mesotheliomen und Melanomen können auch maligne und benigne Weichteiltumoren, wie zum Beispiel das biphasische Synovialsarkom, epitheloide Zellanteile, also große runde bis ovale Zellen, enthalten. Mikroskopisch leicht zu erkennen sind differenzierte Zellen des normalen Fett- und Knorpelgewebes. Diese können in Lipomen und Chondromen bzw. gut differenzierten Liposarkomen und niedrig-malignen Chondrosarkomen vorkommen (Bode-Lesniewska 2011).

Immunhistochemie

Nach morphologischer Beurteilung des Biopats oder Resektats kann eine gestellte Verdachtsdiagnose mittels immunhistochemischer Nachweismethoden verifiziert oder ausgeschlossen werden. Dabei wird durch den Einsatz spezifischer Antikörper die Expression eines für eine bestimmte Liniendifferenzierung charakteristischen Spektrums an Zellbestandteilen nachgewiesen. Eine Auswahl an Markern, die Hinweise auf eine Liniendifferenzierung geben können, ist in Tabelle 3 dargestellt.

Entität/Liniendifferenzierung	Marker
Rhabdomyomatöse Differenzierung	Desmin, Myogenin, Myo D1
Leiomyomatöse Differenzierung	Aktin und/oder Desmin
Neuroendokrine Differenzierung	Synaptophysin
Epitheliale Differenzierung	Zytokeratin, EMA
Liposarkom	MDM2 und/oder CDK4
Ewing-Sarkom	CD 99
Angiosarkom	CD 31 und/oder CD 34
Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)	CD 117
Malignes Melanom	S100, HMB45, Melan A
Maligne Lymphome	CD 45, CD 30, ALK1, CD 20 und CD 3

Tabelle 3: Auswahl biologischer Marker in der Sarkomdiagnostik (Bode-Lesniewska 2011)

Molekularpathologische Diagnostik

Für bestimmte Entitäten sind typische chromosomale Veränderungen bekannt, die, zusammen mit den histomorphologischen und immunhistochemischen Eigenschaften des Tumors, zur Diagnose führen können. In der Mehrzahl sind dies Translokationen im Bereich von Genen, die Transkriptionsfaktoren kodieren. Dabei gibt es oft einen konstanten Translokationsbereich, der sich mit verschiedenen Partnerregionen verbinden kann, so dass mehrere spezifische Translokationen ursächlich für die Entwicklung einer bestimmten Entität sein können (Brodowicz et al. 2011). Andererseits kann ein Bruch im selben Gen, das sich mit unterschiedlichen Partnern verbindet, zur Ausbildung verschiedener Entitäten führen. Mittels FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) oder PCR-Untersuchungen (Polymerasekettenreaktion) können diese Alterationen nachgewiesen werden. Als Beispiel sei hier das ESWR1-Gen genannt, das sowohl an der Entstehung des Ewing-Sarkoms des Knochens, des pPNETs (peripheren primitiven neuroektodermalen Tumors) sowie vier weiterer Tumorentitäten beteiligt ist (Brodowicz et al. 2011; Petersen et al. 2011).

Durch zwei farblich unterschiedlich markierte Break-apart-Sonden, die die Bruchstelle flankieren, kann eine Translokation nachgewiesen werden. Stellt sich nach der Hybridisierung ein gelbes Fusionssignal dar, ist das Gen intakt. Gibt es hingegen z. B. ein rotes und ein grünes Fluoreszenzsignal, so fand eine Translokation statt. Der

Translokationspartner bleibt bei dieser Untersuchung unbekannt und kann, falls nötig, mittels weiterer Untersuchungen eruiert werden.

Auch nach Deletion oder Amplifikation von Genen, Punktmutationen oder Verlusten einzelner Basenpaare, die zur Verschiebung des Leserahmens führen, können sich Weichgewebstumoren entwickeln. So ist der Verlust des RB-1-Gens mit der Bildung von Spindelzell-Lipomen und hoch-differenzierten Spindelzell-Liposarkomen assoziiert. Für atypische lipomatöse Tumoren (ALT), gut-differenzierte sowie dedifferenzierte Liposarkome ist dagegen die Amplifikation der MDM2- und CDK4-Genregion charakteristisch. Dies muss jedoch in Zusammenschau mit dem morphologischen Erscheinungsbild des Tumors gesehen werden, da diese Gene auch in Osteo-, Chondro- und Leiomyosarkomen vermehrt vorkommen können (Wardelmann et al. 2010).

Zur Diagnosestellung ist auch der Nachweis von Fusionstranskripten möglich. Die typische zum Synovialsarkom führende Translokation t(X;18) des SYT/SS18-Gens auf Chromosom 18 mit einem der SSX-Gene auf dem X-Chromosom kann zur Produktion von vier verschiedenen Fusionstranskripten führen. Meist sind dies die Varianten SS18-SSX1, die oft beim biphasischen Synovialsarkom nachzuweisen ist, und SS18-SSX2, die häufiger beim monophasischen Subtyp vorkommt. Bei jedem zehnten Synovialsarkom sind weder die genetische Alteration noch das Genprodukt zu finden (Petersen et al. 2011). In diesen Fällen kann per Immunhistochemie der Transkriptionsfaktor TLE1 die Diagnose sichern (Knösel et al. 2010).

Allgemein ist zu postulieren, dass in Tumoren mit spezifischen Translokationen die Zellkerne häufig wenig polymorph sind, während in pleomorphen Neoplasien oft komplexe Karyotypen vorherrschen. So sind für die Mehrzahl, insbesondere der hoch-malignen undifferenzierten pleomorphen Sarkome, eben keine spezifischen genetischen Veränderungen bekannt (Wardelmann et al. 2010). Dieser Umstand erschwert einerseits die diagnostische Einordnung der Neoplasien und andererseits die Möglichkeit zielgerichtete Therapien zu entwickeln. Auf diesem Gebiet ist demzufolge weitere Forschung nötig, um Zielstrukturen zu identifizieren, mit denen ähnlich gute therapeutische Erfolge zu verzeichnen sind, wie mit dem Tyrosinkinasehemmer Imatinib in der Behandlung des GIST und der chronisch myeloischen Leukämie.

Hintergrund

Der wissenschaftliche Hintergrund, vor dem die vorliegende Arbeit geschrieben wurde, ist die Heterogenität und Vielzahl der selten vorkommenden Tumoren, und die spärliche Literatur zu epidemiologischen Daten über Weichteiltumoren von Erwachsenen in Deutschland. Das Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Jena ist bereits seit Jahrzehnten Konsultations- und Referenzzentrum für diese Entitäten und kann als klinisches Register wertvolle Informationen über diese Tumorart geben. Weitere derzeit verfolgte Projekte des Jenaer Weichgewebstumorregisters beziehen sich auf die Charakterisierung der genetischen und molekularen Veränderungen von Weichgewebstumoren sowie die Entwicklung von DNA-Chips zur Bestimmung von Fusionstranskripten und von Chromosomensonden zur Detektion der chromosomalen Bruchpunkte, die in der molekularpathologischen Diagnostik von Sarkomen zum Einsatz kommen sollen (Knösel et al. 2010; Sahm et al. 2011; Woelfel et al. 2011; Yang et al. 2012).

Ziele der Arbeit

Folgende Ziele wurden verfolgt:

1. Digitalisierung und Systematisierung gesammelter Daten des Jenaer Referenzzentrums für Weichgewebstumoren der Jahre 2006 und 2007
2. Analyse der Daten zu Tumoren den Thorax betreffend hinsichtlich Tumorart, histologischer Subtyp, Dignität, Grad, Lokalisation, Alter der Patienten bei Auftreten des Tumors, Geschlechterverteilung, Diagnose
3. Vergleich der Ergebnisse mit den Angaben in Standardwerken als auch in aktueller Literatur gelistet in der Online-Datenbank PubMed
4. Kritische Interpretation abweichender Resultate
5. Erweiterung der verfügbaren Literatur zum Thema Weichgewebstumoren bei Erwachsenen

Publizierte Originalarbeit

Thoracic neoplasms at the Jena reference center for soft tissue tumors.

Nitsche Kathrin, Günther Bianka, Katenkamp Detlef, Petersen Iver.

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2011 Dec 9.

PubMed PMID: 22160181.

Thoracic neoplasms at the Jena reference center for soft tissue tumors

Kathrin Nitsche · Bianka Günther ·
Detlef Katenkamp · Iver Petersen

Received: 24 June 2011 / Accepted: 24 November 2011
© Springer-Verlag 2011

Abstract

Introduction The Jena Soft Tissue Tumor Reference Center is the major German pathology institute for consultation of malignant mesenchymal tumors. Here, we present the clinicopathological data on thoracic soft tissue tumors of a two-year period.

Methods The tumors were analyzed according to their localization, type (soft tissue tumor, other tumor type, non-neoplastic lesion) and biological behavior. The frequency of the defined soft tissue tumor entities were considered after categorizing the cases according to the WHO Classification of Tumors. Gender and age were also assessed.

Results In total, 1,071 cases of thoracic tumors were recorded within the 2 years. The majority were non-epithelial lesions (75.3%, $n = 806/1,071$), of which 68.1% ($n = 549/806$) were malignant or intermediate malignant. 107 non-epithelial lesions involved the lung and 37 the pleura. By far the most common lung and pleural tumors were undifferentiated sarcomas. In the lung, other frequent entities were solitary fibrous tumors, synovial sarcomas and leiomyosarcomas. We also recorded 13 non-epithelial tumors of the heart and 66 tumors of the breast with angiosarcomas being the most frequent subtype. There was a female predominance for vascular neoplasms, while men prevailed for adipocytic tumors.

Conclusions Our study provides information about the frequency, distribution, age and gender of patients with thoracic soft tissue tumors including several rare entities.

Thus, it may help in the differential diagnosis of these neoplasms. In addition, we present a model highlighting the potential progression of lung carcinoma to undifferentiated sarcoma via the process of epithelial–mesenchymal transition.

Keywords Sarcoma · Soft tissue tumor · Lung · Pleura · Heart

Abbreviations

JSTTR	Jena Soft Tissue Tumor Reference Center
WHO	World Health Organization
STS	Soft tissue sarcomas
STT	Soft tissue tumors
PCR	Polymerase chain reaction
FISH	Fluorescence in situ hybridization
NOS	Not otherwise specified
MPNST	Malignant peripheral nerve sheath tumor
MFH	Malignant fibrous histiocytoma
ALT	Atypical lipomatous tumor
SFT	Solitary fibrous tumor

Introduction

Soft tissue sarcomas (STS) are rare tumors, representing less than one percent of all malignant neoplasms (Fletcher et al. 2002; Gutierrez et al. 2007; Katenkamp and Katenkamp 2009). Thus, reaching a certain pathological diagnosis is often difficult due to lacking daily experience. Appropriate diagnoses are of great importance to the patient to obtain the adequate therapy. Since misdiagnoses are not uncommon, specialist centers provide valuable resources for the verification of suspected malignant mesenchymal tumors (Lehnhardt et al. 2009; Petersen et al. 2011).

K. Nitsche · B. Günther · D. Katenkamp · I. Petersen (✉)
Institute of Pathology, Universitätsklinikum Jena,
Ziegelmühlenweg 1, 07740 Jena, Germany
e-mail: iver.petersen@med.uni-jena.de

A common hypothesis of the STS genesis is the malignant transformation of a multipotent mesenchymal stem cell. Indeed, the cellular origin of many STS is still not yet established unequivocally (Fletcher et al. 2002). Similarly, the etiology of the vast majority of STS remains unknown, although some genetic and environmental factors have been identified, like sarcoma development after radiotherapy being particularly relevant in secondary osteosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma and pleomorphic undifferentiated sarcoma (Vautravers et al. 2010; LeBoit et al. 2006).

Adult soft tissue tumors are not represented in the figures of the Robert Koch Institute reporting of 427,000 individuals in Germany being diagnosed with cancer in 2006 (Bertz et al. 2010). Assuming that mesenchymal malignancies constitute about one-hundredth of all cancer diagnoses (Fletcher et al. 2002), an estimated number of 4,500 Germans annually develops a sarcoma. However, data on the incidence and distribution of single tumor entities are missing. This stands in contrast with pediatric soft tissue tumors because nationwide population-based German Childhood Cancer Registries were already founded in 1977 and most cases are treated within registered clinical trials (Harms 2004; Weihkopf et al. 2008). Malignant mesenchymal tumors are on fifth position of all childhood malignancies (Weihkopf et al. 2008), with rhabdomyosarcomas, osteosarcomas and Ewing sarcomas being the most common entities (Husmann et al. 2010).

The Institute of Pathology of the Jena University Hospital is the largest pathology reference center for mesenchymal neoplasms in Germany, annually receiving more than 3,000 consultation cases. Thus, it can provide valuable data on the relative incidence and epidemiology of soft tissue tumors. In order to improve the literature available on adult STS, the present study was conducted.

Materials and methods

The Institute of Pathology of the University Hospital Jena was established as Soft Tissue Tumor Registry of the German Democratic Republic in 1978 and became a national consultation and reference center after the German reunification in 1989. Not only German but also Austrian pathology institutes submit difficult cases to confirm previous diagnoses or to evaluate the suspicion of a soft tissue tumor (STT) (Petersen et al. 2011). The analysis is usually done on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. All established methods including conventional histology, immunohistochemistry, molecular genetic (PCR based techniques) and molecular cytogenetic (FISH) methods are performed.

The clinicopathological analysis is based on the written reports of the years 2006 and 2007. The data were collected

in a Microsoft Excel spreadsheet format listing patients' age and gender, tumor localization and size, diagnosis, biological behavior and results of the molecular tests. The tumor diagnoses were carried out according to the established entities of the current WHO classification of tumors. All cases were assigned to the defined WHO subgroups according to their line of differentiation, i.e., adipocytic, fibroblastic/myofibroblastic, fibrohistiocytic, vascular, smooth muscular, skeletal muscular, chondro-osseous, uncertain or no detectable differentiation.

We defined that the last subgroup should comprise *undifferentiated pleomorphic sarcomas* as well as *non-pleomorphic undifferentiated sarcomas*. The latter consist of spindle cell sarcomas, myxoid sarcomas, undifferentiated sarcomas, NOS (not otherwise specified) as well as other malignant mesenchymal tumors. There was no record of a pericytic (perivascular) tumor that affected the thorax.

Within the two-year period, an overall number of 7,042 cases were assessed, of which 1,071 (15.2%) represented thoracic lesions. The thoracic tumors were retrospectively examined more closely and were assigned regarding their localizations in superficial tumors including lesions of the skin, breast or chest wall, tumors of the skeleton affecting either the bone or spinal canal, or finally deep tumors, i.e., neoplasms located in the mediastinum, heart, lung and pleura. Special attention was given to entities involving the lung, pleura, breast and heart.

Soft tissue tumors were distinguished from non-neoplastic lesions and other tumor types, such as carcinomas or mesotheliomas. We calculated gender ratios, frequencies and median ages of the distinct entities, using the statistical analysis program SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, version 17.0). Additionally, tumor type, biological behavior, anatomic distribution and the different thoracic soft tissue tumor subtypes were evaluated and represented in diagrams. The results were compared with the values presented by the WHO classification of tumors (Hamilton and Aaltonen 2000; Kleihues and Cavanee 2000; Tavassoli and Devilee 2003; Fletcher et al. 2002; Travis et al. 2004; LeBoit et al. 2006) as well as with various publications indexed in PubMed.

It has to be mentioned that despite utmost diligence, some cases eluded final grouping, e.g., those with imprecise information about the localization of the tumor. Furthermore, the report sometimes expressed the uncertainty on the final diagnosis, e.g., by establishing a preliminary diagnosis that was based on the limited amount of tissue being available (sampling bias) or providing a differential diagnosis between a malignant spindle cell sarcoma and a spindle cell carcinoma with loss of cytokeratin expression. Additionally, not all specimens contained information about tumor size or if the lesion was a primary or secondary tumor.

Results

Thoracic tumors in general

In total, 1,071 lesions of the thorax comprising superficial tumors (skin, breast or chest wall), tumors of the skeleton (bone or spinal canal) or deep tumors (mediastinum, heart, lung and pleura) were identified and evaluated, revealing non-epithelial lesions (75.3%, $n = 806/1,071$) as the most frequent subgroup (Fig. 1). In 72 cases (6.7%), insufficient material or inconclusive data made any categorization impossible. For the same reason, suspicion of carcinoma was expressed in 69 reports (6.4%).

The biological behavior of the non-epithelial thoracic tumors is shown in Fig. 2. The majority of cases (68.1%) were classified as malignant ($n = 439/806$) or intermediate malignant ($n = 110/806$). The median age of the patients diagnosed with a benign non-epithelial tumor was 50 years, and thus 3 years younger than patients with a tumor of intermediate biological behavior (median age: 53 years) and even 11 years younger than patients with a malignant non-epithelial neoplasm (median age: 61 years).

Most of the non-epithelial tumors (68.5%, $n = 552/806$) arose on the superficial thorax (Fig. 3). Regarding the specific entities, undifferentiated pleomorphic sarcomas (70.9%, $n = 39/55$), fibrosarcomas (80.0%, $n = 8/10$), myxofibrosarcomas (95.0%, $n = 19/20$) and angiosarcomas (84.6%, $n = 22/26$) predominantly grew superficially, while non-pleomorphic undifferentiated sarcomas (56.7%, $n = 76/134$), solitary fibrous tumors (59.3%, $n = 16/27$), synovial sarcomas (69.2%, $n = 9/13$) and epithelioid haemangioendotheliomas (83.3%, $n = 5/6$) arose notably more often in

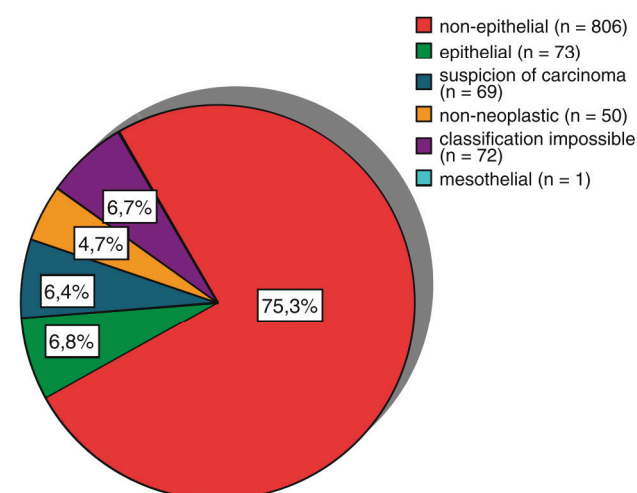


Fig. 1 Thoracic tumors of the JSTTR ($n = 1071$). Proportions of the different thoracic tumor types submitted to the JSTTR. The majority was formed by non-epithelial tumors, followed by epithelial neoplasms, unclassifiable lesions, suspected carcinomas and non-neoplastic lesions

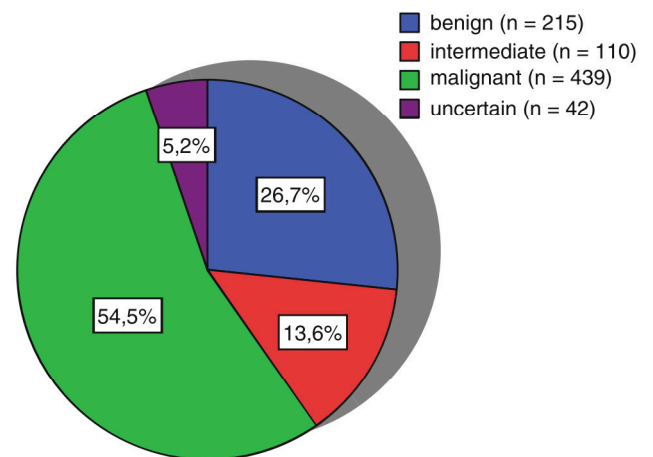


Fig. 2 Biological potential ($n = 806$) of non-epithelial thoracic tumors. Almost 70% of the cases were malignant or intermediate malignant followed by benign tumors and those of uncertain biological potential

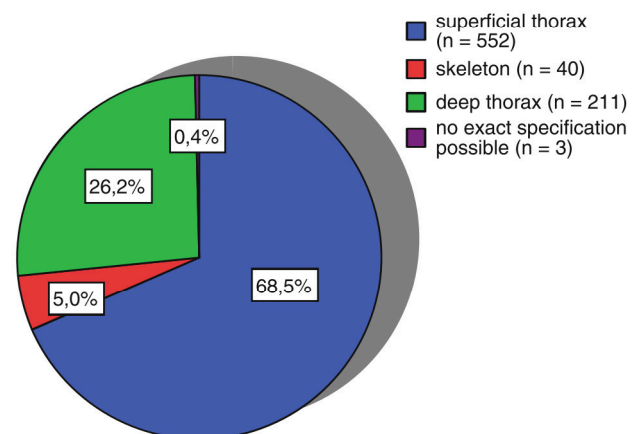


Fig. 3 Anatomical distribution ($n = 806$). The majority of tumors were located superficially (skin, breast or chest wall) followed by the deep thorax (mediastinum, heart, lung and pleura) and the skeleton (bone or spinal canal)

the deep thorax. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) were found in any of the three locations (Table 1).

The proportion of the different large subgroups divided by gender is illustrated in Fig. 4. Concerning the specific entities, a female predominance is particularly obvious in angiosarcomas and epithelioid haemangioendotheliomas, which show a predilection for women with a ratio of 4.2–1 (80.8%, $n = 21/26$) and 5–1 (83.3%, $n = 5/6$). In contrast, spindle cell lipomas (10–1; 90.9%, $n = 10/11$) and atypical lipomatous tumors (2.8–1; 73.3%, $n = 22/30$) preferably affected men.

Table 1 depicts the 34 commonest specific non-epithelial entities arising in all regions of the thorax. Out of 93 distinct entities, those exceeding three cases were selected for the table.

Table 1 Number, localization, age and gender of the commonest thoracic entities

Commonest entities	Total <i>n</i>	Age				Median years	Min years	Max years	Gender		Localization		
		<20	20–49	50–69	>69				M	F	Sup.	Deep	Skeleton
Non-pleomorphic undifferentiated sarcoma	134	8	36	55	35	58.5	6 months	86	63	71	52	76	6
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	55	1	12	22	20	63	16	89	26	29	39	16	0
Atypical lipomatous tumor	30	0	7	19	4	55	26	96	22	8	28	2	0
Desmoid-type fibromatosis	30	5	14	10	1	40.5	3	71	9	21	29	1	0
Solitary fibrous tumor	27	0	4	14	9	63	23	83	13	14	8	16	3
Angiosarcoma	26	0	6	8	12	69	24	78	5	21	22	4	0
Malignant melanoma	25	0	2	8	15	71	43	82	15	10	18	7	0
Nodular fasciitis	23	9	9	4	1	32	4	71	12	11	23	0	0
Schwannoma	21	2	7	9	3	53	14	75	14	7	14	6	1
Myxofibrosarcoma	20	0	1	9	10	69	41	88	14	6	19	1	0
Malignant peripheral nerve sheath tumor	16	3	3	5	5	61	14	78	10	6	7	7	2
Lipoma	16	1	3	10	2	54.5	10 months	73	12	4	13	2	1
Dermatofibrosarcoma protuberans	15	0	10	5	0	39	31	69	8	7	15	0	0
Leiomyosarcoma	15	0	4	5	6	59	35	80	6	9	9	5	1
Fibrous histiocytoma	15	2	7	6	0	44	8	64	8	7	15	0	0
Synovial sarcoma	13	2	8	3	0	40	18	59	6	7	4	9	0
Spindle cell lipoma	11	0	5	6	0	51	28	68	10	1	11	0	0
Haemangioma	10	0	2	4	4	64.5	27	79	5	5	7	0	3
Adult fibrosarcoma	10	0	4	5	1	56.5	36	75	4	6	8	2	0
Malignant lymphoma	9	0	2	3	4	68	32	87	5	4	7	1	1
Cellular schwannoma	7	0	3	4	0	50	23	69	4	3	5	2	0
Dedifferentiated liposarcoma	7	0	1	4	2	64	43	83	4	3	6	1	0
Elastofibroma	7	0	0	7	0	64	51	69	2	5	7	0	0
Neurofibroma	6	1	2	2	1	48.5	13	72	2	4	4	1	1
Epithelioid haemangioendothelioma	6	0	3	3	0	49.5	23	67	1	5	1	5	0
Rhabdomyosarcoma	6	0	2	2	2	58	36	79	6	0	3	1	2
Deep benign fibrous histiocytoma	5	2	2	0	1	33	14	72	2	3	5	0	0
Cutaneous leiomyosarcoma	4	0	1	2	1	66	38	94	4	0	4	0	0
Desmoplastic fibroblastoma	4	0	2	2	0	46.5	34	58	2	2	4	0	0
Inflammatory myofibroblastic tumor	4	2	2	0	0	17	1	31	0	4	1	3	0
Low grade fibromyxoid sarcoma	4	0	3	0	1	44	33	83	0	4	4	0	0
Plasma cell myeloma	4	0	0	3	1	65	60	87	1	3	2	0	2
Pleomorphic liposarcoma	4	0	0	1	3	76.5	61	86	3	1	4	0	0
Primitive neuroectodermal tumor (PNET)	4	1	2	0	1	35.5	17	72	2	2	4	0	0

Tumors of specific organ sites

Special attention was given to non-epithelial tumors of the breast, heart, pleura and the lung (Tables 2, 3, 4, 5).

Breast tumors

Of 96 lesions concerning the breast, 66 tumors were of non-epithelial origin. 49 of them (74.2%) were malignant (60.6%, $n = 40/66$) or intermediate malignant (13.6%, $n = 9/66$) and 12 of them (18.2%, $n = 12/66$)

were benign. Five non-epithelial tumors of the breast were of uncertain biological behavior.

Angiosarcomas were the most common entity. Eleven of them were directly located in the breast (Table 2) and further seven arose in the skin of the breast region, followed by undifferentiated pleomorphic sarcomas, non-pleomorphic undifferentiated sarcomas and desmoid-type fibromatosis. Within the 16 tumors, which could not be further specified, there was one assigned as tumor belonging to the fasciitis family. In addition, this group contained seven cases diagnosed as stromal tumor, which represents a

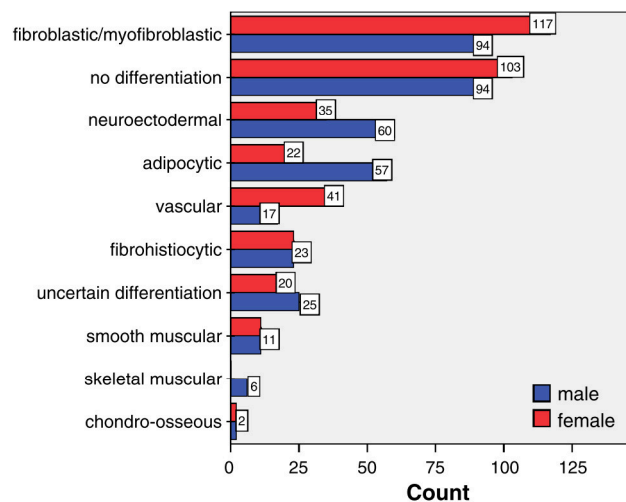


Fig. 4 Tumor subgroups with gender distribution

Table 2 Non-epithelial tumors of the breast

Entity	n	M	F
Angiosarcoma	11	0	11
Non-pleomorphic undifferentiated sarcoma	6	0	6
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	6	0	6
Desmoid-type fibromatosis	5	1	4
Mammary-type myofibroblastoma	3	3	0
Leiomyosarcoma	2	0	2
Haemangioma	2	0	2
Angiolipoma	2	0	2
Atypical lipomatous tumor	2	0	2
Schwannoma	1	1	0
Myxofibrosarcoma	1	1	0
Solitary fibrous tumor	1	0	1
Adult fibrosarcoma	1	0	1
Alveolar soft part sarcoma	1	0	1
Dedifferentiated liposarcoma	1	0	1
Extraskelatal osteosarcoma	1	0	1
Lymphangioma	1	0	1
Myoepithelioma	1	0	1
Malignant lymphoma	1	0	1
Phyllodes tumor	1	0	1
Others	16	0	16

subgroup of tumors that has not been defined by the WHO, but was mentioned by others (Fletcher 2007).

There were six cases reporting of non-epithelial tumors of the male breast (9.1%, $n = 6/66$); Five of them were fibroblastic lesions consisting of three mammary-type myofibroblastomas, all occurring in the seventh decade of life, one myxofibrosarcoma and one desmoid-type fibromatosis. In addition, one schwannoma was identified. Four of the

Table 3 Soft tissue tumors of the heart

Entity	n	M	F
Non-pleomorphic undifferentiated sarcoma	7	1	6
Angiosarcoma	1	1	0
Cardiac myxoma	1	0	1
Composite haemangioendothelioma	1	1	0
Inflammatory myofibroblastic tumor	1	0	1
Intimal sarcoma	1	0	1
Fibrohistiocytic tumor	1	1	0

men were older than 69 years with a median age of 73 and a range in age from 43 to 85 years. The median age of the women affected by a STT of the breast was 58.5 years.

Heart tumors

Out of 18 heart tumors, 13 represented STT, affecting more women (69.2%, $n = 9/13$) than men. There were three malignant epithelial neoplasms (all women) and two unclassifiable lesions. Eleven STT were sarcomas (84.6%, two rarely metastasizing tumors inclusively), the biological potential of one neoplasm was uncertain and one was benign. 72.7% of the sarcomas involving the heart grew in women ($n = 8/11$). Non-pleomorphic undifferentiated sarcomas were most frequent ($n = 7$).

Five specific entities could be defined, each of them occurring once (Table 3). Three grew at the atria of the heart: one cardiac myxoma at its typical location in the left atrium, one angiosarcoma and one inflammatory myofibroblastic sarcoma, each. Additionally, there was one report about a composite haemangioendothelioma in the cardiac auricle and an intimal sarcoma of the pulmonary valve.

In our study, mesenchymal heart tumors occurred in all life decades, but there was an age peak between 50 and 69 years (38.5%, $n = 5/13$) and a relatively low median age of 51 years, compared to the median age of 58 years of all non-epithelial tumors of the deep thorax. The youngest patient was 6 months old, and the oldest 75 years.

Pleural tumors

The pleura was involved in approximately 6% (5.6%, $n = 60/1,071$) of the thoracic cases. Barely two-thirds (61.7%, $n = 37/60$) of them were categorized as non-epithelial lesions (Table 4). In addition, four carcinomas, 13 suspected carcinomas, five unclassifiable lesions as well as one sarcomatoid mesothelioma were reported. Undifferentiated sarcomas were by far the most frequent tumor type, followed by malignant melanomas and schwannomas.

Except for two tumors of uncertain biological behavior and the four schwannomas, all non-epithelial tumors

Table 4 Non-epithelial tumors of the pleura

Entity	<i>n</i>	M	F
Non-pleomorphic undifferentiated sarcoma	12	10	2
Malignant melanoma	4	3	1
Schwannoma	4	1	3
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	3	2	1
Synovial sarcoma	2	1	1
Angiosarcoma	2	2	0
Solitary fibrous tumor	2	1	1
Malignant peripheral nerve sheath tumor	1	0	1
Low grade myofibroblastic sarcoma	1	1	0
Epithelioid haemangioendothelioma	1	0	1
Desmoid-type fibromatoses	1	1	0
Atypical lipomatous tumor	1	0	1
Rhabdomyosarcoma, poorly differentiated	1	1	0
Mesenchymal spindle cell tumor	1	1	0
Fibroblastic myxoid tumor	1	0	1

Table 5 Non-epithelial tumors of the lung

Entity	<i>n</i>	M	F	MTS thereof
Non-pleomorphic undifferentiated sarcoma	41	23	18	8
Solitary fibrous tumor	10	4	6	0
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	9	4	5	0
Synovial sarcoma	5	2	3	2
Leiomyosarcoma	5	1	4	2
Epithelioid haemangioendothelioma	3	1	2	0
Malignant melanoma	3	1	2	2
Malignant peripheral nerve sheath tumor	3	1	2	2
Hamartoma	3	2	1	0
Lipoma	2	2	0	0
Schwannoma	2	0	2	0
Inflammatory myofibroblastic tumor	2	0	2	0
Extraskeletal Ewing tumor	1	1	0	0
Myxofibrosarcoma	1	1	0	1
Others	17	5	12	3

(83.8%) were malignant ($n = 28/37$) or intermediate malignant ($n = 3/37$, two locally aggressive and one rarely metastasizing). Regarding the non-epithelial lesions of the pleura, there was a distinct male predominance (64.9%, $n = 24/37$).

Of the patients with a non-epithelial pleural tumor, about a quarter each was diagnosed in the fifth, sixth and seventh decade of life. The median age at diagnosis was 60 years, ranging from 18 to 87 years. Noticeably, the median age of the 13 women with a pleural STT (48 years), was approximately 20 years younger compared to the 24 men (67.5 years).

Lung tumors

Within the 2 years, 184 tissue samples from the lung were recorded. These cases contained 58.2% ($n = 107/184$) non-epithelial tumors, with a female share of approximately 55% ($n = 59/107$). About 85% of the indexed non-epithelial lung tumors were malignant (75.7%, $n = 81/107$) or intermediate malignant (9.4%, $n = 10/107$), the latter all belonging to the rarely metastasizing category. Two were lesions of uncertain biological behavior and merely 13.1% ($n = 14/107$) were benign. The remaining cases contained particularly those in which a carcinoma was suspected (15.8%, $n = 29/184$) or definitely diagnosed (12.0%, $n = 22/184$), complemented by five non-neoplastic lesions (2.7%, $n = 5/184$) and 21 cases (11.4%, $n = 21/184$) in which a definitive pathological diagnosis could not be reached.

The data revealed 14 distinct entities of non-epithelial lung tumors (Table 5). Undifferentiated sarcomas (41 non-pleomorphic and nine pleomorphic) were by far the most frequent subtype, followed by solitary fibrous tumors ($n = 10$), synovial sarcomas ($n = 5$) and leiomyosarcomas ($n = 5$).

Information on the tumor size was available in 35.5% ($n = 38/107$) of the non-epithelial lung cases. Non-pleomorphic undifferentiated sarcomas ($n = 7/11$) and solitary fibrous tumors ($n = 3/11$) were the largest lung tumors accounting for ten of the eleven neoplasms reported to be larger than 10 cm.

Metastatic disease

Among 49 documented metastases, 17 were of carcinomatous origin, 30 of non-epithelial origin (15 men and 15 women) and two could not be categorized. The bulk of the metastases of the non-epithelial tumors was found in the deep thorax ($n = 24$), four metastases involved the superficial thorax and two the skeleton. Most metastases originated from non-pleomorphic undifferentiated sarcomas ($n = 9$), followed by malignant melanomas ($n = 8$), leiomyosarcomas ($n = 3$), MPNST ($n = 2$) and synovial sarcomas ($n = 2$).

Three metastases involved the chest wall: two of malignant melanomas and one of a phyllodes tumor, while one leiomyosarcoma metastasized into the breast. One non-pleomorphic undifferentiated sarcoma and one alveolar rhabdomyosarcoma were metastatic to the skeleton. Regarding the deep thorax, four tumors (all malignant melanomas) metastasized into the pleura and 20 into the lung. Out of the latter, 17 could be attributed to a specific entity (Table 5). One lung metastasis originated from a fibrohistiocytic tumor and two from non-epithelial tumors which could not be further classified.

Discussion

The majority of almost 70% of the non-epithelial thoracic tumors consisted of malignant or intermediate malignant neoplasms, which is in contrast to the reported predominance of benign soft tissue tumors (Fletcher et al. 2002). This observation probably represents a pathology reference center bias, because the JSTTR mostly receives unclear lesions with suspected malignancy that need categorization for further treatment decisions. The increasing age of patients with benign mesenchymal lesions (median age of 50 years) to intermediate (53 years) and finally malignant tumors (61 years) may be regarded as an epidemiological confirmation of the fact that cancer in general is an age-related disease, caused by the accumulation of genetic changes during life span.

Interestingly, our study also revealed other age differences in the occurrence of thoracic soft tissue tumors, e.g., malignant non-epithelial tumors of the lung seem to occur at a younger age (median age of 59 years) compared to the reported median age of 69 years for lung cancer (Husmann et al. 2010). In addition, the median age of patients with non-epithelial tumors of the heart (51 years) was relatively low compared to the other non-epithelial tumors of the deep thorax (58 years). However, due to the relatively small number of heart STT, these figures must be interpreted cautiously.

We recorded even more pronounced age differences between both sexes, regarding tumors of specific anatomic localizations. Women were affected by non-epithelial pleural tumors earlier than men (median age of 48 years vs. 67.5 years). Similarly, men with breast STT showed a median age of 73 years compared to 58.5 years for the women. In contrast, breast carcinomas seem to occur in men and women at approximately the same age, i.e., mean age of 64.8 years for men (Hill et al. 2005) and median age of 64 years in women (Bertz et al. 2010; Husmann et al. 2010). Again, these figures must be interpreted cautiously due to the low number of male breast tumors in our collective.

We recorded striking gender differences in the occurrence of tumor subgroups and specific entities. Our data suggest that there might be a female predominance of cardiac STT, while for pleural STT male patients clearly predominated. As a group, adipocytic tumors prevailed in male patients, only 27.9% ($n = 22/79$) were found in women. This is even more pronounced for specific entities, e.g., spindle cell lipomas revealed a male share of 90.9% ($n = 10/11$), which is also recapitulated by published data (Fletcher et al. 2002). In contrast to the literature, in which an equal gender affection is described (Fletcher et al. 2002), atypical lipomatous tumors were also found three times more often in men than in women (73.3%, $n = 22/30$).

Similarly, neuroectodermal thoracic lesions (63.2%, $n = 60/95$), in particular schwannomas, MPNST and malignant melanomas, preferably affected men, which stands in contrast to the literature, in which no sex predilection (schwannoma) or a slight female predominance (MPNST) was reported (Kleihues and Cavanee 2000). Regarding our figures, all tumors that showed skeletal muscular differentiation affected men and were malignant (rhabdomyosarcomas, $n = 6$). It must be mentioned that our cases consisted only of pleomorphic ($n = 4$) and alveolar ($n = 2$) rhabdomyosarcomas. No embryonal subtype was recorded. Thus, the known male predominance of pleomorphic rhabdomyosarcomas was recapitulated by our data. In contrast, for the alveolar subtype, men and women are nearly equally affected (Fletcher et al. 2002).

Another rare tumor with known male predilection is the mammary-type myofibroblastoma, of which we found three in elderly men in the seventh decade of life (Fletcher et al. 2002).

Vascular tumors, in contrast, were more frequent in women. In particular, angiosarcomas were observed 21 times in women and only five times in men. The breast and its surrounding tissue were the preferred tumor site. Eleven cases were located in the breast tissue and further seven arose in the skin of the breast region. An occurrence after irradiation due to breast cancer was reported to us in three cases, confirming published data that the development of angiosarcomas is 16 times higher after radiotherapy (Huang and Mackillop 2001). Interestingly, primary angiosarcomas of the pleura seem to occur more often in men. According to the figures of the JSTTR, two angiosarcomas originated from the pleura. They arose within two men, 42 and 70 years old. According to the literature, merely 31 cases of primary pleural angiosarcomas were published until 2010. They featured a distinct male predominance (Dainese et al. 2010).

We also recorded a female predominance of epithelioid haemangioendotheliomas, which mostly occurred in the deep thorax: three in the lung, one each in the pleura, mediastinum and chest wall. Up to now, 17 cases of pleural epithelioid haemangioendotheliomas were described in the literature (Dainese et al. 2010). It has been reported that 80% of pulmonary epithelioid haemangioendothelioma occur in women, which is consistent with our data (Travis et al. 2004). In contrast, no gender differences have been reported for other localizations (Fletcher et al. 2002). The gender difference of this entity at specific tumor sites is an interesting observation that represents a largely unstudied phenomenon together with the impact of gender on the prognosis of certain cancer types (Schulze and Petersen 2011).

Regarding the overall incidence of thoracic non-epithelial tumors, undifferentiated sarcomas clearly prevailed. In

this context, the varying terminology needs to be mentioned. According to the WHO classification of tumors, the undifferentiated pleomorphic sarcoma, formerly known as malignant fibrous histiocytoma (MFH), is an umbrella term for sarcomas without a certain histological line of differentiation (Fletcher et al. 2002). However, these may still be classified as fibrohistiocytic tumors (Fletcher et al. 2002). We decided to categorize them as tumors without differentiation in Fig. 4, but to represent them as a separate group in the tables. All other undifferentiated sarcomas, e.g., sarcomas, NOS, spindle cell sarcomas or myxoid sarcomas, were included into the category of non-pleomorphic undifferentiated sarcomas. Further studies may reveal whether it is reasonable to make such a distinction. In general, our data highlight the need for additional epidemiological and molecular investigations to subclassify this large and diverse tumor group.

Additionally, it must be noted that carcinomas may totally lose the cytokeratin expression that will lead to their categorization as undifferentiated sarcomas. This fact may explain why we observed a male predominance for non-pleomorphic undifferentiated sarcomas of the lung and the pleura. Lung carcinomas frequently disseminate to the pleural cavity and are caused by cigarette smoking, which is still far more often observed in men than in women. A model of this type of progression is represented in Fig. 5, highlighting how the different lung carcinoma entities may be affected by such an epithelial–mesenchymal transition that may ultimately lead to a malignant neoplasm with the phenotype of an undifferentiated sarcoma (Petersen and Petersen 2001). It should be noted that the loss of cytokeratin expression is not restricted to spindle cell neoplasms, but may also occur in epithelioid tumors with the histomorphological phenotype of a conventional (non-neuroendocrine) large cell carcinoma. Due to the missing immunohistochemical evidence of an epithelial differentiation such a neoplasm must be formally classified as an undifferentiated sarcoma. Epidemiologically and biologically, however, it may behave as a carcinoma. We recommend mentioning these circumstances in the pathology reports of such tumors.

Other frequent tumor entities in our cohort were atypical lipomatous tumors (ALT), desmoid-type fibromatoses, solitary fibrous tumors (SFT), angiosarcomas, malignant melanomas, nodular fasciitis, schwannomas and myxofibrosarcomas. Most of these, with the notable exception of the SFT, were located superficially in the vast majority of cases. We identified only one desmoid tumor of the pleura and one metastatic myxofibrosarcoma in the lung.

However, desmoid-type fibromatoses were found five times in the breast, once in a 50-year-old male. According to the literature, 0.2% of all neoplasms of the breast represent desmoid tumors (Tavassoli and Devilee 2003). With

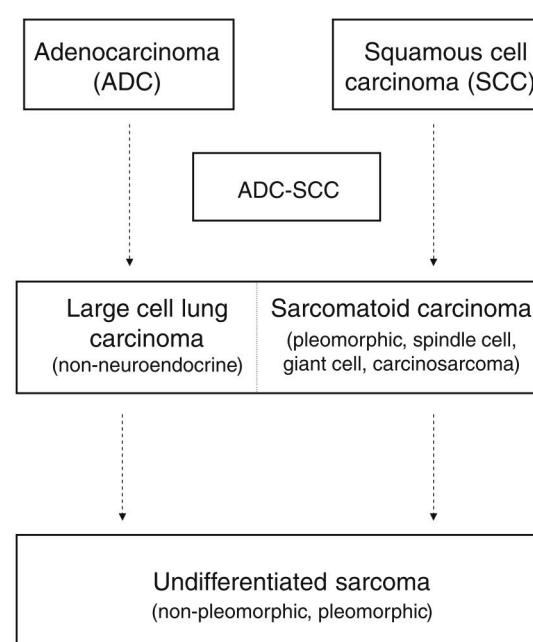


Fig. 5 Mesenchymal progression of lung cancer. The model depicts how different lung cancer entities may be linked in the process of epithelial–mesenchymal-transition that is known to be associated with tumor progression. This mesenchymal or large cell tumor progression is usually phenotypically distinct from neuroendocrine lung cancer progression (Petersen and Petersen 2001)

5.2% ($n = 5/96$), our figures outnumber this assertion as a consequence of the selected spectrum of tissue samples the JSTTR receives.

Furthermore, a myxofibrosarcoma was registered, situated within the right breast of a 85-year-old male. A keyword search on the database PubMed revealed no articles on myxofibrosarcomas of the male breast.

Solitary fibrous tumors were found more often in the lung ($n = 10$) than in the pleura ($n = 2$). This may again represent a reference center bias, since SFT is a well-recognized pleural tumor entity. We identified only one malignant pleural SFT, which arose within a 67-year-old man and another benign SFT in a 78-year-old women. Two lung SFT and, concerning the thorax in general, five of the 27 SFT were of malignant biological behavior. These figures confirm that about 15% of these tumors are malignant (Baliga et al. 2007). Several publications report on the huge tumor size of up to 40 cm due to the slow, asymptomatic growth (Guo et al. 2010; Pinedo-Onofre et al. 2010). In order to be labeled *giant solitary fibrous tumor*, the neoplasm has to fill at least 40% of the involved hemithorax (Pinedo-Onofre et al. 2010). The diameter of all intrathoracic SFT ranged from 2.7 to 24 cm. The largest pleural mesenchymal neoplasms of our collective were two solitary fibrous tumors.

In total, we identified 13 synovial sarcomas, five of which were found within the lung parenchyma, confirming recent data highlighting the lung and chest as the second most common site of primary synovial sarcomas after the limbs (Kusakabe et al. 2010; Knösel et al. 2010). Two of these cases were metastatic to the lung, occurring in women of 28 and 55 years of age. We calculated a median age of 43 years, corresponding to a peak incidence in middle-age adulthood (Travis et al. 2004). Consistent with the literature, the monophasic fibrous subtype was the most frequent variant (Kusakabe et al. 2010; Knösel et al. 2010).

Another entity that affects the deep thorax as a metastatic disease is the malignant melanoma (LeBoit et al. 2006). It is interesting to note that we recorded more cases in the pleura than in the lung. Again, this may represent a reference center bias. However, it is worth noting that melanoma may affect the pleura, a special topic, which was recently covered by Nishiyama et al. (2010). Before, others considered malignant melanomas metastatic to the pleura as a rare disease (Wiebe and Wetzer 1986). Men were slightly more often affected by malignant melanomas than women. They also carry a worse prognosis than women as malignant melanomas belong to the majority of tumor types showing an advantage in cancer survival of women (Schulze and Petersen 2011).

Concerning leiomyosarcoma, the survival rates of both sexes are nearly equally (Schulze and Petersen 2011). The latter entity was more frequent in a superficial localization than the deep thorax. We registered two leiomyosarcomas of the breast, one primary tumor and notably one metastasis. Merely two percent of all breast malignancies represent metastases of extramammary primaries (Nair and Basu 2005). Leiomyosarcomas are considered to belong to the commonest primary intrathoracic sarcomas (Nair and Basu 2005). This assertion could be confirmed by our data: It was the fourth most frequent STT of the lung after undifferentiated sarcomas, SFTs and synovial sarcomas and may occur as metastases but as well as primary tumors. Two of the pulmonary leiomyosarcomas of women were metastases of extrapulmonary primaries, one originating from the uterus. Another woman developed a benign metastasizing leiomyoma within the lung, a rare smooth muscular lesion (Awonuga et al. 2010). Since these tumors express estrogen and progesterone receptors, an origin from leiomyomas of the uterus is likely (Awonuga et al. 2010). Presumptively, they emerge after endometrial curettage or pelvic surgery through hematogenous or lymphatic spread of myomatous tissue cells (Awonuga et al. 2010).

Liposarcomas are the commonest entity among the malignant mesenchymal tumors, usually located retroperitoneally or in the deep soft tissue of the extremities (Fletcher et al. 2002). Well-differentiated liposarcomas of the retroperitoneum are morphologically indistinguishable from atypical lipomatous tumors (ALT). Due to the difficulties

of total tumor resection and thus recurrences with the potential for tumor death, these tumors are regarded as intermediate malignant neoplasms without the capacity for metastatic spread (Fletcher et al. 2002). The low metastatic potential of liposarcomas in general is also documented by our collective, identifying only one deep seated, dedifferentiated liposarcoma of the mediastinum.

Conclusions

Our cohort highlights the great variety of thoracic non-epithelial tumors. It may add to the scarce literature being available for many entities. The need for further research is evident. Our data may provide valuable information about the frequency, distribution and age of patients with thoracic soft tissue tumors and may help in the differential diagnosis of these rare neoplasms.

Acknowledgments We would like to thank all colleagues who submit cases to the Jena Soft Tissue Tumor Reference Center. The study was performed in the context of the BMBF project 0315509.

Conflict of interest None declared.

References

- Awonuga A, Shavell V et al (2010) Pathogenesis of benign metastasizing leiomyoma: a review. *Obstet Gynecol Surv* 65(3):189–195
- Baliga M, Flowers R et al (2007) Solitary fibrous tumor of the lung: a case report with a study of the aspiration biopsy, histopathology, immunohistochemistry, and autopsy findings. *Diagn Cytopathol* 35(4):239–244
- Bertz J, Dahm S et al (2010) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland—Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Robert Koch-Institut, Berlin
- Dainese E, Pozzi B et al (2010) Primary pleural epithelioid angiosarcoma. A case report and review of the literature. *Pathol Res Pract* 206(6):415–419
- Fletcher CDM (2007) Diagnostic histopathology of tumors. Elsevier, Boston
- Fletcher CDM, Krishnan Unni K et al (2002) Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. IARC Press, Lyon
- Guo J, Chu X et al (2010) Giant solitary fibrous tumor of the pleura: an analysis of five patients. *World J Surg*
- Gutierrez J, Perez E et al (2007) Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *J Surg Res* 141(1):105–114
- Hamilton SR, Aaltonen LA (2000) Pathology and genetics of tumours of the digestive system. IARC Press, Lyon
- Harms D (2004) Soft tissue malignancies in childhood and adolescence. Pathology and clinical relevance based on data from the kiel pediatric tumor registry. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 36(5):268–274
- Hill T, Khamis H et al (2005) Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival. *Ann Epidemiol* 15(10):773–780
- Huang J, Mackillop W (2001) Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 92(1):172–180

- Husmann G, Kaatsch P et al (2010) Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und trends. Robert Koch-Institut, Berlin
- Katenkamp D, Katenkamp K (2009) Modern morphological diagnosis and current classification of soft tissue sarcomas. *Chirurg* 80(3):186–193
- Kleihues P, Cavanee WK (2000) Pathology and genetics of tumours of the nervous system. IARC Press, Lyon
- Knösel T, Heretsch S et al (2010) TLE1 is a robust biomarker for synovial sarcoma and correlates with t(X;18): analysis of 319 cases. *Eur J Cancer* 46(6):1170–1176
- Kusakabe T, Watanabe K et al (2010) Primary pulmonary synovial sarcoma—transbronchial needle aspiration is a diagnostic approach: a case report with cytological features. *Cytopathology* 21(1):52–55
- LeBoit PE, Harms G et al (2006) Pathology and genetics of skin tumours. IARC Press, Lyon
- Lehnhardt M, Daigeler A et al (2009) Importance of specialized centers in diagnosis and treatment of extremity-soft tissue sarcomas. Review of 603 cases. *Chirurg* 80(4):341–347
- Nair N, Basu S (2005) Unsuspected metastatic male breast nodule from synovial sarcoma detected by FDG PET. *Clin Nucl Med* 30(4):289–290
- Nishiyama A, Yoshioka H et al (2010) Pleural metastases of malignant melanoma. *J Thorac Oncol* 5(6):908
- Petersen I, Petersen S (2001) Towards a genetic-based classification of human lung cancer. *Anal Cell Pathol* 22(3):111–121
- Petersen I, Günther B et al (2011) Update from the soft tissue tumour registry in Jena. *Pathologe* 32(1):40–46
- Pinedo-Onofre J, Robles-Pérez E et al (2010) Giant solitary fibrous tumor of the pleura. *Cir Cir* 78(1):31–43
- Schulze S, Petersen I (2011) Gender and ploidy in cancer survival. *Cell Oncol (Dordr)* 34(3):199–208
- Tavassoli FA, Devilee P (2003) Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon
- Travis WD, Brambilla E et al (2004) Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and the heart. IARC Press, Lyon
- Vautravers C, Dewas S et al (2010) Sarcomas in irradiated fields: recent data. *Cancer Radiother* 14(1):74–80
- Weihkopf T, Blettner M et al (2008) Incidence and time trends of soft tissue sarcomas in German children 1985–2004—a report from the population-based German childhood cancer registry. *Eur J Cancer* 44(3):432–440
- Wiebe T, Wetzter K (1986) Pulmonary and pleural metastases in malignant melanoma. *Z Erkr Atmungsorgane* 167(1–2):145–151

Diskussion

Methodik und Fehleranalyse

Retrospektiv wurden die Befundberichte an die Einsender von Gewebeproben an das Jenaer Referenzzentrum analysiert hinsichtlich der Parameter Tumorart (mesenchymal, epithelial, mesothelial und nicht-neoplastische entzündlich-reaktive Läsion), histologischer Subtyp, Dignität, Diagnose, Geschlecht, Tumorlokalisation, Größe der Neubildung und Alter bei Probenentnahme. Dabei wurden die Diagnosen entsprechend der gegenwärtig gültigen WHO Tumorklassifikation kategorisiert (Fletcher et al. 2002; Hamilton et al. 2000; Kleihues et al. 2000; LeBoit et al. 2006; Tavassoli et al. 2003; Travis et al. 2004). Mittels des Statistikprogramms SPSS (Version 17.0) wurden Häufigkeiten, Geschlechterverhältnis und mittleres Alter der Betroffenen berechnet und Diagramme zu Tumorart, Dignität, Lokalisation und histologischem Subtyp erstellt.

In 1071 Fällen (15,2%) der mehr als 7000 Einsendungen der Jahre 2006 und 2007 wurde der Thorax als Tumorlokalisation angegeben. Diese Fälle wurden eingeteilt in

- oberflächliche Läsionen (inklusive Haut, Brust und Thoraxwand),
- tief liegende Tumoren (Mediastinum, Lunge, Pleura und Herz) und
- das Skelett (Knochen und Spinalkanal) betreffende Neoplasien.

Da die Studie nicht prospektiv erfolgte, waren nicht in jedem Befund der zusendenden pathologischen oder dermatologischen Institute alle relevanten Informationen für die Auswertung zu finden. Beispielsweise lagen nicht immer Angaben über die Größe der Läsion vor oder, ob es sich um einen Primärtumor oder eine Metastase handelte. Selbst Angaben über die Lokalisation waren teils ungenau oder fehlten, so dass einzelne Fälle nicht in die jeweilige Auswertung einbezogen werden konnten.

Manche Proben erfassten nur Randgewebe oder enthielten zu wenig Material, so dass nicht in allen Fällen eine weiterführende Untersuchung durchgeführt werden konnte. Uneinheitliche Ergebnisse der Tests machten es oftmals schwierig eine abschließende Diagnose zu stellen. So zum Beispiel, wenn nur bei einem Teil der Zellen einer Gewebeprobe die Produktion von Zytokeratinen nachgewiesen wurde. Dies kann entweder als partieller Verlust der Zytokeratinproduktion von Karzinomzellen interpretiert werden, womit dem Tumor eine epitheliale Herkunft zuzuschreiben wäre, oder aber der Fähigkeit einzelner Sarkome Zytokeratin zu bilden und somit als Indiz für einen mesenchymalen Ursprung der Neoplasie gelten.

Außerdem liegen keine Informationen über die Vorgeschichte der Patienten vor, z. B. welchen Beruf sie ausübten, ob sie dabei oder in ihrer sonstigen Umgebung gegenüber Noxen und chemischen Kanzerogenen exponiert waren. Meist wurde auch nicht vermerkt, ob Vorerkrankungen oder Gendefekte bekannt sind, so dass Aussagen über Ätiologie und Risikofaktoren in der Regel nicht getroffen werden konnten.

Ebenso wurden in den meisten Fällen keine Angaben zum genauen Auftreten der Ersterkrankung sowie der bisherigen Krankheitsdauer gemacht.

Bezüglich Nomenklatur und Eingruppierung mancher Entitäten in die verschiedenen histologischen Subgruppen bestanden weitere Interpretationsschwierigkeiten. Seit 2006 soll das maligne fibröse Histiocytom (MFH) als undifferentiertes pleomorphes Sarkom klassifiziert werden (Fletcher 2006). Das MFH, als gängiger „Sammelbegriff“ für nicht weiter zu spezifizierende Spindelzellsarkome, wird in der aktuellen Ausgabe der Tumorklassifikation der WHO der Gruppe der fibrohistiozytär differenzierten Tumoren zugeschrieben (Fletcher et al. 2002). Für die jetzt vorzuziehende Bezeichnung *undifferenziertes pleomorphes Sarkom* definierten wir die Zugehörigkeit zur Gruppe der *Sarkome ohne erkennbare Liniendifferenzierung*. Dieser Umstand erklärt, weshalb die Gruppe der fibrohistiozytischen Tumoren in unseren Studienergebnissen deutlich kleiner ausfiel als erwartet.

Die sich beständig ändernde Nomenklatur sowie die vielfach vorhandenen Synonyme erschwerten auch die Suche nach Referenzliteratur über die Datenbank PubMed, so dass nicht von der Vollständigkeit der als Referenzen ausgewählten Literatur ausgegangen werden kann.

Weitere Schwierigkeiten bestanden in der Eingruppierung von Diagnosen, die in der Klassifikation der Sarkome der WHO nicht explizit als Entität erwähnt wurden. Dazu gehören die Spindelzellsarkome, myxoide Sarkome, die undifferenzierten Sarkome, NOS (not otherwise specified) und andere nicht weiter zu spezifizierende maligne mesenchymale Tumoren, die wir den *nicht-pleomorphen undifferenzierten Sarkomen* zuordneten. Diese wiederum wurden in die Gruppe der *Sarkome ohne erkennbare Liniendifferenzierung* eingeordnet, die ebenfalls nicht in der aktuellen WHO Tumorklassifikation als separate Entität ausgewiesen ist (Fletcher et al. 2002).

Durch die sich ständig verbessernden Möglichkeiten der Diagnostik werden wohl auch andere Tumorentitäten in Zukunft einer Neueingruppierung bedürfen, da Ursprung und Entwicklung der Neoplasien besser nachvollzogen und nachgewiesen werden können.

Zu den relativen Inzidenzen der Entitäten konnten Aussagen getroffen werden. Jedoch erreicht die an das Jenaer Weichgewebstumorregister eingesandte Anzahl an Sarkomproben nicht die international anerkannte 90%-Hürde der Vollständigkeit der in Deutschland auftretenden Sarkomfälle, um als epidemiologisches Krebsregister bevölkerungsbezogene Inzidenzzahlen veröffentlichen zu können. Insgesamt ist anzumerken, dass Aussagen zu den Entitäten, bei denen die Fallzahlen gering waren, mit Vorsicht interpretiert werden sollten.

Ergebnisse

Fast 70% der zugesandten Gewebeproben von Thoraxtumoren mit nachgewiesener mesenchymaler Herkunft waren als maligne oder intermediär maligne einzustufen. Dies stellt eine beträchtliche Anzahl dar, wenn man davon ausgeht, dass benigne Tumoren hundertmal häufiger sind als Sarkome (Fletcher et al. 2002). Diese Beobachtung ist vermutlich dem Umstand geschuldet, dass in manchen Fällen eine abschließende diagnostische Einordnung schon im Vorfeld erfolgt. Da die gutartigen mesenchymalen Tumoren sehr viel häufiger vorkommen, ist die Diagnose leichter zu stellen und daher nur in unklaren Fällen eine Zweitmeinung erforderlich. Auch ergibt sich im Falle eines gutartigen Tumors in der Regel keine weitere Notwendigkeit für eine differenzierte, den Patienten potentiell belastende Therapie, so dass im Gegensatz zu malignen Tumoren oder solchen mit unklarem biologischen Potential häufig auf eine Referenzbegutachtung verzichtet wird.

Laut Tumorklassifikation der WHO sind Männer etwas häufiger von Weichgewebstumoren betroffen, was wir mit unseren Zahlen (50,5%, n = 407/806) bestätigen konnten. Laut dieses Standardwerks bestehen 75% der Sarkome aus undifferenzierten pleomorphen Sarkomen, Liposarkomen, Leiomyosarkomen, Synovialsarkomen und MPNST (Fletcher et al. 2002). Diese Entitäten sind in unserer Studie nur für 25% der Erkrankungsfälle verantwortlich. Weitere knapp 25% unserer registrierten Thoraxtumoren stellen die nicht-pleomorphen undifferenzierten Sarkome dar (24,4%, n = 134/549). Erklären lässt sich dies mit der präferierten Lokalisation dieser Entitäten. Synovialsarkome befallen bevorzugt die Extremitäten während der Uterus den Hauptmanifestationsort von Leiomyosarkomen darstellt.

Die häufigsten spezifischen malignen oder intermediär malignen Entitäten des Thorax, die nicht der Haut zugeordnet werden können, sind in unserer Studie atypische

lipomatöse Tumoren (ALT, n = 30), solitäre fibröse Tumoren (n = 27), Angiosarkome (n = 19), Myxofibrosarkome (n = 20), MPNST (n = 16) und Leiomyosarkome (n = 15). Das undifferenzierte pleomorphe Sarkom, früher als malignes fibröses Histiozytom (MFH) bezeichnet, wurde bis vor kurzem als häufigste Sarkomentität des Erwachsenenalters angesehen. Neuere Ergebnisse legen nahe, dass diese Entität nur fünf Prozent aller Sarkomfälle bei über 18-Jährigen ausmacht (Fletcher 2006). Jedoch verzeichnet die vorliegende Studie eine doppelt so hohe Anzahl dieser Tumoren bei den Erwachsenen, die ein Thoraxsarkom entwickelten (10,2%, n = 54/531). Dieses Ergebnis stützt unsere Hypothese, dass sich aus Karzinomen der Lunge durch den Verlust der Zytokeratinproduktion undifferenzierte Sarkome entwickeln können (Nitsche et al. 2011).

Die Annahme, dass Krebs eine Krankheit des Alters ist, die durch die Akkumulation von genetischen Alterationen ausgelöst wird, findet Unterstützung durch unsere Ergebnisse. So kalkulierten wir ein medianes Alter von 50 Jahren für Patienten, die von benignen mesenchymalen Läsionen betroffen waren, 53 Jahren bei Vorliegen von intermediär malignen und 61 Jahren bei Patienten mit malignen Neoplasien. Letzteres liegt etwas unterhalb des in der WHO Tumorklassifikation für Sarkome angegebenen medianen Alters von 65 Jahren (Fletcher et al. 2002).

Bevor die Diagnose eines primären Sarkoms des Thorax gestellt werden kann, müssen sarkomähnliche Neoplasien sowie das Vorliegen von Sarkometastasen ausgeschlossen werden. Die häufigsten intrathorakal lokalisierten malignen mesenchymalen Tumoren sind Angiosarkome, Leiomyosarkome, Rhabdomyosarkome und sarkomatoide Mesotheliome. Ewing-Sarkome, pPNET, Chondrosarkome, MFH, Osteosarkome, Synovialsarkome und Fibrosarkome betreffen gewöhnlich die Brustwand (Gladish et al. 2002). Dies lässt sich mit unseren Zahlen nicht bestätigen: Intrathorakal sind in unserer Studie die nicht-pleomorphen undifferenzierten Sarkome die zahlenmäßig am stärksten vertretene Tumorgruppe (n = 76). Die häufigsten definierten primären Sarkome des Thoraxinneren sind laut unseren Zahlen die solitären fibrösen Tumoren (n = 16), Synovialsarkome (n = 9) und MPNST (n = 7). Synovialsarkome sind damit intrathorakal bei uns mehr als doppelt so häufig registriert worden als oberflächlich (n = 4). Dies deckt sich mit neueren Forschungsergebnissen, nach denen die Lunge nach den Extremitäten der zweithäufigste Manifestationsort von Synovialsarkomen ist (Kusakabe et al. 2010).

Laut unseren Zahlen sind pleomorphe undifferenzierte Sarkome ($n = 16$) intrathorakal häufig vorkommende Tumoren. Mit insgesamt 39 Fällen traten sie jedoch bei uns deutlich zahlreicher an der Brustwand auf, was ganz im Gegensatz zu den Aussagen von Gladish steht (Gladish et al. 2002). Mesotheliome, häufigste maligne Tumoren der Pleura (Travis et al. 2004), verzeichneten wir gesichert nur einmal. Für diese Tumoren gibt es eigene Referenzzentren. Rhabdomyosarkome, PNET und Fibrosarkome wurden erwartungsgemäß an der Thoraxwand häufiger registriert. Leiomyosarkome und Angiosarkome waren ebenfalls häufiger oberflächlich lokalisiert, vermutlich aufgrund ihres Vorkommens nach therapeutischer Bestrahlung. Rhabdomyosarkome, seltene primäre Neoplasien des Thorax mit deutlicher Prädominanz für das männliche Geschlecht, betrafen auch nach unseren Daten nur Männer (Gladish et al. 2002).

Häufigste definierte maligne Entität mit eindeutiger Liniendifferenzierung in unserer Studie war der ALT ($n = 30$). Dies deckt sich mit den Werten von Valero, nach denen diese adipozytären Tumoren die häufigste Untergruppe der Liposarkome darstellen (Valero et al. 2011). Allerdings waren bei uns deutlich mehr Männer als Frauen betroffen ($n = 22/30$). Das mediane Alter lag mit 55 Jahren bei uns etwas höher als das angegebene von 47 Jahren (Fletcher et al. 2002; Valero et al. 2011).

Tumoren des Herzens

Herztumoren sind so selten, dass sie in den Berichten des RKIs von 2010 und 2012 keine Erwähnung finden. Auch in unseren Unterlagen machten Herztumoren nur 1,6% ($n = 13/806$) der nicht-epithelialen Thoraxtumoren aus. Unter den 13 Weichgewebstumoren des Herzens waren elf maligne, ein benigner Tumor und einer unklarer Dignität zu finden. Das mediane Alter der von mesenchymalen Herztumoren Betroffenen lag bei 51 Jahren und reichte von 6 Monaten bis zu 75 Jahren. Frauen waren dabei von fast drei Vierteln der Sarkome des Herzens betroffen (72,7%, $n = 8/11$). Obwohl nur zwei Prozent der malignen Herztumoren undifferenzierte Sarkome sind (Orlandi et al. 2002), stellten die nicht-pleomorphen undifferenzierten Sarkome die Mehrzahl unserer registrierten Herztumoren dar. Vermutlich als Folge des Referenzzentrum-Effektes, deckt sich dies nicht mit den Werten in der Literatur, laut denen nur 25% der Herztumoren maligne sind (Reynen 1996). Allerdings sind das Gros der primären malignen Herztumoren Sarkome (Turhan et al. 2011).

Häufigstes primäres Sarkom des Herzens ist das Angiosarkom und der Großteil aller im rechten Vorhof gefundenen Tumoren sind Angiosarkome (Gladish et al. 2002). Auch das bei uns registrierte Angiosarkom des Herzens wurde im rechten Vorhof eines mit 24

Jahren, im Vergleich zum Häufigkeitsgipfel in der 4. Lebensdekade, relativ jungen Mannes vorgefunden (Travis et al. 2004). In diesem Falle wäre die Familiengeschichte von besonderem Interesse, da das niedrige Alter des Patienten auf eine familiäre Form des Angiosarkoms des Herzens hinweisen könnte. Ein ebensolcher Fall wurde im Jahre 2002 beschrieben (Casha et al. 2002).

Bei einem 1 Jahr alten Mädchen wurde nach unseren Berichten im rechten Vorhof ein inflammatorischer myofibroblastischer Tumor entdeckt. Der Tumor, der aus Myofibroblasten und Entzündungszellen wie Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen besteht, ist üblicherweise in Lunge und Gastrointestinaltrakt vorzufinden. Kardial lokalisiert ist die Läsion eher selten, wenn, dann aber vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen und zwar bevorzugt in den Ventrikeln, besonders im Bereich des rechtsventrikulären Ausflußtraktes (Li et al. 2011; Travis et al. 2004).

Zu einem bei uns registrierten, 9 cm großen, gemischten Haemangioendotheliom des Herzohres eines 75-jährigen Mannes war über eine PubMed Datenbankrecherche keine Referenzliteratur zu finden.

Als fünfte definierte Entität der Herztumoren wurde ein Intimasarkom der Pulmonalklappe einer 73-jährigen Frau registriert. Es handelt sich um einen weiteren seltenen Tumor, der 1923 zum ersten Mal beschrieben wurde und meist die Pulmonalarterien befällt. Er kann sich retrograd in Richtung Pumonalklappe ausdehnen. Ein primäres Intimasarkom der Pulmonalklappe selbst wurde in der uns bekannten Literatur erst im Jahre 2010 beschrieben. Es befällt vornehmlich Erwachsene im mittleren Alter von 48 Jahren, etwas häufiger Frauen, und hat eine ernste Prognose mit Überlebenszeiten von ein bis eineinhalb Jahren nach Auftreten der ersten Symptome (Scheidl et al. 2010).

Tumoren der Brust

Brustsarkome sind selten. Sie machen bis zu ein Prozent aller primären Neoplasien der Brust aus und haben eine schlechte Prognose. Risikofaktoren, besonders für Angiosarkome, sind Radiotherapie, ein chronisches Lymphödem der Brust oder des Armes und Exposition gegenüber Vinylchlorid (Al-Benna et al. 2010).

Eine bevölkerungsbezogene Studie aus dem Jahre 1990 fand heraus, dass Mütter von Kindern, bei denen ein maligner Weichgewebstumor diagnostiziert wurde, ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs haben. Eine besonders hohe Wahrscheinlichkeit besteht, wenn das Kind ein Junge ist, es noch vor dem 2. Lebensjahr erkrankt und es sich bei dem Tumor um ein embryonales Rhabdomyosarkom handelt. Dabei gibt es einen Zusammenhang

zwischen prämenopausalem Auftreten von Brustkrebs, hohem Alter der Mutter bei Geburt des betroffenen Kindes und Erkrankung dessen in jungen Jahren (Birch et al. 1990). Es ist zu vermuten, dass diesen familiären Tumorereignissen eine genetische Prädisposition/Alteration zugrunde liegt, deren molekularer Hintergrund bisher nicht geklärt wurde.

98,5% der primären Brustsarkomfälle betreffen Frauen und nur 1,5% Männer (Al-Benna et al. 2010). Unsere Zahlen übertreffen dies um das sechsfache: Fast jeder zehnte Fall eines nicht-epithelialen Brusttumors betraf einen Mann (9,1%, n = 6/66). Dieses Ergebnis wird vermutlich wiederum auf den Referenzzentrum-Effekt zurückzuführen sein. Unter diesen sechs Weichgewebstumoren waren fünf von fibroblastischer Liniendifferenzierung: drei Fibrosarkome vom Mamma-Typ, eine Fibromatose vom Desmoid-Typ und ein Myxofibrosarkom. Des Weiteren wurde ein Schwannom registriert.

Letztere Tumorentität geht aus den Schwann-Zellen der peripheren Nervenscheiden hervor und entsteht meist im Kopf- oder Halsbereich sowie an den Streckseiten der Extremitäten. Schwannome der Brust sind sehr selten und nur in 2,6% der Fälle in dieser Lokalisation zu finden. Ein Analyse der englischsprachigen Literatur aus dem Jahre 2011 enthüllte insgesamt 27 Fälle dieser Art (Dialani et al. 2011). Die Betroffenen sind vornehmlich Frauen (Tavassoli & Devilee 2003).

Die meisten Sarkome der Brust werden in der 5. und 6. Lebensdekade diagnostiziert (Al-Benna et al. 2010). Für Frauen konnten unsere Zahlen dies bestätigen. Jedoch enthüllten unsere Daten einen deutlichen Altersunterschied zwischen Frauen (Median 58,5 Jahre) und Männern mit Weichgewebstumoren der Brust (Median 73 Jahre). Damit erkranken Frauen an Weichgewebstumoren der Brust durchschnittlich 5,5 Jahre (Median 64 Jahre) früher als an Brustkarzinomen (Husmann et al. 2010).

Unter den 66 Weichteiltumoren der Brust waren knapp drei Viertel maligne (74,2%, n = 49/66). Obwohl nur 0,05% aller primären malignen Brusttumoren Angiosarkome sind (Tavassoli & Devilee 2003), waren sie laut unseren Daten die häufigste definierte Tumorentität der Brust (n = 11). Sieben weitere Angiosarkome entwickelten sich in der Haut der Brustregion. Jedoch waren nur in zwei dieser Fälle Angaben zur medizinischen Vorgeschichte zu eruieren (Z. n. Mastektomie und Z. n. Mamma-Karzinom). Sekundäre kutane Angiosarkome nach Radiotherapie sind morphologisch nicht von primären Angiosarkomen zu unterscheiden, jedoch genetisch: sie weisen eine charakteristische high-level-Amplifikation des MYC-Gens in der 8q24-Region auf. Das

MYC-Gen codiert für einen Transkriptionsfaktor, der auch die Angiogenese stimuliert. Die Amplifikation wurde nicht in atypischen vaskulären Läsionen oder primären Angiosarkomen nachgewiesen, so dass vermutet wird, dass diese genetische Alteration ursächlich für die Progression ist (Guo et al. 2011; Manner et al. 2010; Mentzel et al. 2012).

Neben sechs nicht-pleomorphen und sechs pleomorphen undifferentierten Sarkomen der Brust waren auch fünf Fibromatosen vom Desmoid-Typ nachweisbar. Diese Tumoren sind ebenfalls selten, und repräsentieren weniger als 0,2% aller Brusttumoren. In unserem Kollektiv sind sie demgegenüber mit 5,2% (n = 5/96) deutlich häufiger, was ebenfalls dem bereits vorbefundeten und somit selektierten Einsendematerial zugeschrieben werden kann. Auch in unseren Fällen sind Frauen in der Mehrzahl (80,0%, n = 4/5). Das Auftreten dieser auch als Desmoidtumoren bekannten Läsionen ist assoziiert mit vorangegangenen Traumen. Dabei sind Brustoperationen (inklusive Brustimplantationen) in der Vorgeschichte häufiger zu finden als Verletzungen. Postoperativ vergehen im Median 24 Monate bis zum Auftreten. Die Tumoren sind als lokal aggressiv einzustufen, wobei sich das Rezidivrisiko bei großen Tumoren, jungen Patienten und Resektaten ohne tumorfreie Ränder erhöht (Neuman et al. 2008).

Tumoren der Pleura

Auch Pleuratumoren sind nicht häufig. Zu Inzidenz und Prävalenz in Deutschland trifft die Gesundheitsberichterstattung des RKI von 2010 keine Aussage. Dabei stammt der älteste bei PubMed gelistete Bericht über ein primäres Sarkom der Pleura bereits aus dem Jahre 1883 (Greenish 1883).

Auffällig hinsichtlich dieser Lokalisation war der große Altersunterschied zwischen Frauen und Männern in unserer Studie. Frauen scheinen früher an nicht-epithelialen Pleuratumoren zu erkranken. Sie waren im Median bei Diagnosestellung 48 Jahre alt, Männer 67,5 Jahre. Zu bemerken ist hierbei, dass vor allem die malignen und intermediär malignen Pleuratumoren bei den jungen Frauen zu finden waren und nicht die benignen, die ja im Allgemeinen in früheren Lebensaltern auftreten. Dieses Ergebnis muss jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da die statistische Schwankungsbreite bei niedrigen Fallzahlen hoch sein kann.

Undifferenzierte Sarkome waren mit 40,5% unter den 37 nicht-epithelialen Pleuratumoren der häufigste Subtyp (n = 15/37). Abgesehen von den vier Schwannomen und den zwei Läsionen unsicheren biologischen Potentials waren alle definierten Entitäten maligne oder intermediär maligne (n = 31/37). Es gab eine

deutliche Prädilektion für das männliche Geschlecht (64,9%, n = 24/27), insbesondere, betrachtet man nur die undifferenzierten Sarkome (80,0%, n = 12/15). Eine berufliche Assoziation wie zwischen einer Asbestexposition und der Entstehung maligner Pleuramesotheliome ist für Pleurasarkome nicht bekannt. Eher besteht ein Zusammenhang mit den unterschiedlichen Rauchgewohnheiten von Männern und Frauen. Da noch immer mehr Männer als Frauen rauchen, sind sie immer noch häufiger von Lungenkarzinomen betroffen. Die Prädominanz des männlichen Geschlechts hinsichtlich maligner Pleuratumoren unterstützt unsere Hypothese, dass Lungenkarzinome, die ja typischerweise mit dem Rauchen assoziiert sind, und die sich unter anderem auch pleural manifestieren können, im Rahmen der Tumorprogression ihre Zytokeratinproduktion vollständig verlieren können, wonach sie formal als undifferenzierte Sarkome diagnostiziert werden müssen.

Die pleural am häufigsten vorzufindenden definierten nicht-epithelialen Entitäten waren vier Schwannome und vier Fälle von metastasierten malignen Melanomen. Bei etwa 30% der Patienten mit malignen Melanomen sind Fernmetastasen nachzuweisen. Diese sind gemeinhin am Thorax lokalisiert (Nishiyama et al. 2010), was mit den uns vorliegenden Zahlen auch bestätigt werden kann.

Des Weiteren fanden sich zwei pleurale Angiosarkome sowie ein epitheloides Hämangioendotheliom (EHE). Laut WHO Tumorklassifikation sind die beiden letzten Entitäten vaskuläre Tumoren, die von endothelialen Zellen der kleinen Blutgefäße abstammen und grundsätzlich jedes Organ befallen können (Dainese et al. 2010; Travis et al. 2004). Das EHE der Haut, der Organe oder des Weichgewebes ist als niedrig- bis mittelgradig maligne und das Angiosarkom als hoch-maligne Neoplasie einzustufen. EHE der Pleura hingegen zeigen ein ähnlich aggressives Verhalten wie pleurale Angiosarkome und führen häufig sehr schnell zum Tod des Patienten. Primäre pleurale vaskuläre Neoplasien sind insgesamt selten, umfassen einen großen Altersbereich mit einem medianen Alter von 58 Jahren, und können assoziiert sein mit einem chronischen Pyothorax bei Tuberkulose, vorangegangener Radiotherapie sowie Asbestexposition. Letztere Kausalität könnte erklären, weshalb das männliche Geschlecht im Verhältnis 6:1 betroffen ist (Dainese et al. 2010). Auch die beiden bei uns registrierten Angiosarkome betrafen Männer im Alter von 42 und 70 Jahren.

Tumoren der Lunge

Lungenkrebs ist mit mehr als einer Million Toten pro Jahr laut WHO der häufigste und insbesondere der am häufigsten zum Tode führende Krebs. Über 99% der

Lungentumoren sind Karzinome. Weniger als ein Prozent der pulmonalen Neoplasien sind somit Sarkome (Travis et al. 2004). In Deutschland steht Lungenkrebs bei beiden Geschlechtern an dritter Stelle der Häufigkeitsskala. Die Schätzungen des RKI gehen für das Jahr 2010 von 35.150 Neuerkrankungen bei den Männern und 15.180 bei den Frauen aus (Husmann et al. 2010). Also sind mit knapp 70% deutlich mehr Männer betroffen. Bei einem Anteil von einem Prozent an allen Lungentumoren, müssten demnach in 2010 geschätzte 500 pulmonale Sarkome in Deutschland diagnostiziert worden sein.

Patienten mit malignen nicht-epithelialen pulmonalen Neoplasien scheinen früher zu erkranken als Patienten mit Lungenkarzinomen: wir errechneten ein medianes Alter der von mesenchymalen Tumoren der Lunge betroffenen von 59 Jahren. Damit erkrankten diese durchschnittlich 10 Jahre früher als Patienten mit Lungenkrebs (Median 69 Jahre) in Deutschland (Husmann et al. 2010). In unserem Datenbestand waren Frauen mit etwa 55% der Fälle ($n = 59/107$) häufiger von nicht-epithelialen Lungentumoren betroffen als Männer, anders als bei Lungenkarzinomen. 85% ($n = 91/107$) der mesenchymalen Tumoren der Lunge waren als maligne oder intermediär maligne zu klassifizieren. Mehr als die Hälfte davon (55,0%, $n = 50/91$) stellten undifferenzierte Sarkome dar, an denen etwas häufiger Männer erkrankten (54,0%, $n = 27/50$). Dieses Resultat stützt ebenfalls die These, dass sich aus Lungenkarzinomen undifferenzierte Sarkome entwickeln können und entspricht den Angaben einer leichten Bevorzugung des männlichen Geschlechts in der Literatur (Gonçalves et al. 2011). Auch im Bereich der Lunge sind ionisierende Strahlen bzw. Radiotherapie als Risikofaktor der Sarkomgenese zu nennen. Fernmetastasen sind selten, jedoch kommt es häufig zu lokalen Rezidiven, die auch die Haupttodesursachen der Patienten darstellen. Häufigste Entitäten der Lunge sind Leiomyosarkome, Synovialsarkome, MPNST und vaskuläre Tumoren (Gonçalves et al. 2011). Auch in unseren Datenbeständen zählen diese Tumoren zu den häufigsten Tumoren der Lunge, jedoch sind solitäre fibröse Tumoren nach den undifferenzierten nicht-pleomorphen Sarkomen zweithäufigste Entität, die anscheinend die größten Tumoren hervorbringen: zehn der elf Lungenläsionen, die größer als 10 cm sind, gehören einer der beiden Entitäten an.

Fünf Leiomyosarkome der Lunge wurden registriert, darunter zwei Metastasen. Sie entstammen häufig dem Uterus, dem Gastrointestinaltrakt oder dem Weichgewebe. Primäre pulmonale Leiomyosarkome machen nur 0,5% aller malignen Lungentumoren aus, entstehen meist im hilären Bereich, insbesondere des linken unteren

Lungenlappens. Sehr viel häufiger sind in der Lunge Metastasen glattmuskulär differenzierter Sarkome zu finden, weshalb extrapulmonale primäre Leiomyosarkome ausgeschlossen werden müssen (Arnold et al. 2010). Auch bei unseren Fällen waren mindestens zwei der vier in der Lunge von Frauen gefundenen Leiomyosarkome Metastasen, eine stammte nachweisbar aus dem Uterus. Das Alter der Patienten lag zwischen 52 und 80 Jahren. Radiotherapie, Chemotherapie sowie Kanzerogene wie Arsen, Dioxin oder Vinylchlorid sind bekannte Risikofaktoren (Arnold et al. 2010).

Weitere 20 Lungenmetastasen nicht-epithelialer extrapulmonaler Primärtumoren wurden in unserem Register verzeichnet. Die Mehrzahl davon ($n = 8$) stammten von undifferenzierten nicht-pleomorphen Sarkomen. Da die sekundären Tumoren die häufigsten Neoplasien der Lunge darstellen und andererseits die Lunge Hauptmanifestationsort für Metastasen darstellt (Travis et al. 2004), ist dies eine relativ niedrige Anzahl. Jedoch ist die Einordnung von Lungenbefunden bei bekannten Primärtumoren meist einfacher und Zweitmeinungen von Referenzzentren sind oft nicht nötig. Charakteristischerweise liegen Metastasen als multiple Rundherde in der Lungenperipherie, sie können jedoch auch als solitäre Knoten imponieren und befallen meist die unteren Lungenlappen (Travis et al. 2004). Eine Studie an 400 Patienten mit Sarkomen der Extremitäten fand heraus, dass diese eher zu Lungenmetastasen neigen als zu Lokalrezidiven. Bei viszerale und retroperitoneale Sarkomen ist dies eher umgekehrt. Das Risiko Lungenmetastasen zu entwickeln ist besonders hoch bei Synovialsarkomen und Sarkomen des Knochens. Drei Viertel der Patienten mit sekundären Tumoren der Lunge entwickelten diese innerhalb des ersten Erkrankungsjahres (Songür et al. 2003).

Schlussfolgerung

Eine große Anzahl sehr seltener und ungewöhnlicher nicht-epithelialer Tumoren wurde in den Daten unseres Registers erfasst. Teilweise konnten sogar zu einzelnen Entitäten, die an außergewöhnlichen Lokalisationen zu finden waren, keine oder nur spärliche Referenzdaten gefunden werden, weder in den umfangreichen Standardwerken der WHO noch über eine Online-Datenbank-Stichwortsuche bei PubMed. Offensichtlich besteht aufgrund des weiten Spektrums an verschiedenen differenzierten Weichgewebstumoren und deren Seltenheit noch großer Forschungsbedarf. In diesem Zusammenhang wäre eine bessere Vernetzung von klinischen Sarkomregistern und Spezialistenzentren, auch international, wünschenswert, um größere Patientenkollektive für entsprechende Studien zu erhalten.

Für Deutschland wäre auch die Einrichtung eines zentralen epidemiologischen Sarkomregisters denkbar, um umfassende und statistisch hinreichend signifikante Daten zu erhalten und eventuell steigende Sarkomraten zu erkennen.

Wichtig wäre es auch, die gezielte Ursachenforschung weiter voran zu treiben, um Inzidenzraten zu senken und präventiv wirksam werden zu können. Auch die Identifikation pathognomonischer genetischer Alterationen bzw. daraus folgender pathologisch veränderter Signalwege sollte weiter im Vordergrund des Forschungsinteresses stehen. Einerseits, um Diagnostik und Diagnosestellung sowie eine bessere histologische Zuordnung der Läsionen zu gewährleisten und weitere Hinweise auf Entstehung und Ursprung der mesenchymalen Neoplasien zu bekommen. Andererseits, um die Möglichkeit zu haben, zielgerichtete Therapien zu entwickeln, die sowohl sehr effektiv als auch möglichst schonend für nicht tumorös veränderte Zellen sein sollten, um die physiologischen Vorgänge im menschlichen Körper so wenig wie möglich zu beeinflussen und potentielle Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- Al-Benna S, Poggemann K, Steinau H et al. Diagnosis and management of primary breast sarcoma. Breast Cancer Res Treat 2010; 122:619-26.**
- Arnold LM, Burman SD, O-Yurvati AH. Diagnosis and management of primary pulmonary leiomyosarcoma. J Am Osteopath Assoc 2010; 110:244-6.**
- Bertz J, Dahm S, Haberland J et al. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland - Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Berlin: Robert Koch-Institut; 2010.**
- Birch J, Hartley A, Blair V et al. Identification of factors associated with high breast cancer risk in the mothers of children with soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 1990; 8:583-90.**
- Bode-Lesniewska B. [Cytologic diagnosis of sarcoma]. Pathologe 2011; 32:14-23.**
- Brodowicz T, Amann G, Leithner A et al. [Consensus diagnosis and therapy of soft tissue sarcoma.]. Wien Klin Wochenschr 2011.**
- Casha AR, Davidson LA, Roberts P et al. Familial angiosarcoma of the heart. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124:392-4.**
- Dainese E, Pozzi B, Milani M et al. Primary pleural epithelioid angiosarcoma. A case report and review of the literature. Pathol Res Pract 2010; 206:415-9.**
- Dialani V, Hines N, Wang Y et al. Breast schwannoma. Case Report Med 2011; 2011:930841.**
- Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. Histopathology 2006; 48:3-12.**
- Fletcher CDM, Krishnan Unni K, Mertens F. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; 2002.**
- Gladish G, Sabloff B, Munden R et al. Primary thoracic sarcomas. Radiographics 2002; 22:621-37.**
- Gonçalves MJ, Mendes MM, João F et al. Primary pleomorphic sarcoma of lung-- 11 year survival. Rev Port Pneumol 2011; 17:44-7.**
- Greenish R. A Case of Primary Sarcoma of the Pleura. J Anat Physiol 1883; 17:333-8.**
- Guo T, Zhang L, Chang NE et al. Consistent MYC and FLT4 gene amplification in radiation-induced angiosarcoma but not in other radiation-associated atypical vascular lesions. Genes Chromosomes Cancer 2011; 50:25-33.**
- Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2000.**

- Harms D. [Soft tissue malignancies in childhood and adolescence. Pathology and clinical relevance based on data from the kiel pediatric tumor registry]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2004; 36:268-74.
- Husmann G, Kaatsch P, Katalinie A et al. Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends. 7 ed. Berlin: Robert Koch-Institut, GEKID; 2010.
- Kaatsch P, Spix C, Katalinic A et al. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8 ed. Berlin: Robert Koch-Institut, GEKID; 2012.
- Katenkamp D, Katenkamp K. [Modern morphological diagnosis and current classification of soft tissue sarcomas]. *Chirurg* 2009; 80:186-93.
- Kleihues P, Cavanee WK. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon: IARC Press; 2000.
- Knösel T, Heretsch S, Altendorf-Hofmann A et al. TLE1 is a robust diagnostic biomarker for synovial sarcomas and correlates with t(X;18): analysis of 319 cases. *Eur J Cancer* 2010; 46:1170-6.
- Kusakabe T, Watanabe K, Nomura-Tanaka M et al. Primary pulmonary synovial sarcoma - transbronchial needle aspiration is a diagnostic approach: a case report with cytological features. *Cytopathology* 2010; 21:52-5.
- LeBoit PE, Harms G, Weedon D et al. Pathology and Genetics of Skin Tumours. Lyon: IARC Press; 2006.
- Lehnhardt M, Daigeler A, Homann H et al. [Importance of specialized centers in diagnosis and treatment of extremity-soft tissue sarcomas. Review of 603 cases]. *Chirurg* 2009; 80:341-7.
- Li L, Burke A, He J et al. Sudden unexpected death due to inflammatory myofibroblastic tumor of the heart: a case report and review of the literature. *Int J Legal Med* 2011; 125:81-5.
- Manner J, Radlwimmer B, Hohenberger P et al. MYC high level gene amplification is a distinctive feature of angiosarcomas after irradiation or chronic lymphedema. *Am J Pathol* 2010; 176:34-9.
- Mentzel T, Schildhaus HU, Palmedo G et al. Postradiation cutaneous angiosarcoma after treatment of breast carcinoma is characterized by MYC amplification in contrast to atypical vascular lesions after radiotherapy and control cases: clinicopathological, immunohistochemical and molecular analysis of 66 cases. *Mod Pathol* 2012; 25:75-85.
- Mirabello L, Pfeiffer R, Murphy G et al. Height at diagnosis and birth-weight as risk factors for osteosarcoma. *Cancer Causes Control* 2011; 22:899-908.
- Neuman HB, Brogi E, Ebrahim A et al. Desmoid tumors (fibromatoses) of the breast: a 25-year experience. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:274-80.

- Newcomer AE, Dylinski D, Rubin BP et al. Prognosticators in thigh soft tissue sarcomas. *J Surg Oncol* 2011; 103:85-91.
- Nishiyama A, Yoshioka H, Ishida T. Pleural metastases of malignant melanoma. *J Thorac Oncol* 2010; 5:908.
- Nitsche K, Günther B, Katenkamp D et al. Thoracic neoplasms at the Jena reference center for soft tissue tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011.
- Orlandi A, Ferlosio A, Dell'Anna V et al. Undifferentiated sarcoma of the heart: a rare clinicopathologic presentation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:192-3.
- Pastore G, Peris-Bonet R, Carli M et al. Childhood soft tissue sarcomas incidence and survival in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42:2136-49.
- Petersen I, Günther B, Mildner K et al. [Update from the soft tissue tumour registry in Jena]. *Pathologe* 2011; 32:40-6.
- Reynen K. Frequency of primary tumors of the heart. *Am J Cardiol* 1996; 77:107.
- Sahm F, Capper D, Meyer J et al. Immunohistochemical analysis of 1844 human epithelial and haematopoietic tumours and sarcomas for IDH1R132H mutation. *Histopathology* 2011; 58:1167-72.
- Scheidl S, Taghavi S, Reiter U et al. Intimal sarcoma of the pulmonary valve. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:e25-7.
- Sinha S, Peach AH. Diagnosis and management of soft tissue sarcoma. *BMJ* 2010; 341:c7170.
- Songür N, Dinç M, Ozdilekcan C et al. Analysis of lung metastases in patients with primary extremity sarcoma. *Sarcoma* 2003; 7:63-7.
- Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.
- Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink KH et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and the Heart. Lyon: IARC Press; 2004.
- Turhan N, Özgüler Z, Çağlı K et al. Primary cardiac undifferentiated sarcoma: role of intraoperative imprint cytology and frozen section of two cases. *Cardiovasc Pathol* 2011; 20:232-7.
- Valero MG, Raut CP, Lotfi P et al. Atypical lipomatous tumor of the breast. *J Clin Oncol* 2011; 29:e766-8.
- Vautravers C, Dewas S, Truc G et al. [Sarcomas in irradiated fields: Recent data]. *Cancer Radiother* 2010; 14:74-80.

- Wardelmann E, Schildhaus HU, Merkelbach-Bruse S et al. Soft tissue sarcoma: from molecular diagnosis to selection of treatment. Pathological diagnosis of soft tissue sarcoma amid molecular biology and targeted therapies. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 7:vii265-9.**
- Weihkopf T, Blettner M, Dantonello T et al. Incidence and time trends of soft tissue sarcomas in German children 1985-2004 - a report from the population-based German Childhood Cancer Registry. Eur J Cancer 2008; 44:432-40.**
- Woelfel C, Liehr T, Weise A et al. Molecular cytogenetic characterization of epithelioid hemangioendothelioma. Cancer Genet 2011; 204:671-6.**
- Yang L, Chen Y, Cui T et al. Identification of biomarkers to distinguish clear cell sarcoma from malignant melanoma. Hum Pathol 2012.**

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Kollegen bedanken, die mich bei der Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Iver Petersen für die angenehme und produktive Zusammenarbeit. Als mein Doktorvater hat er mich bei der Durchführung der Studie uneingeschränkt und beispiellos unterstützt und stand mir bei auftretenden Problemen immer mit Rat und Tat zur Seite. Ich danke ihm vor allem dafür, dass er stets für mich Zeit fand und mich in den richtigen Momenten ermutigte, das Ziel nicht aus den Augen zu verlieren. Über die Jahre hinweg habe ich ihn nicht nur in seiner fachlichen Kompetenz, sondern auch als Mensch sehr zu schätzen gelernt.

Außerdem bedanke ich mich bei Bianka Günther und Angelika Tümpner, Sekretärin am Institut für Pathologie Jena, für die Unterstützung während der Datenerhebung.

Bei meiner Familie möchte ich mich dafür bedanken, dass sie mir während der ganzen Zeit der Ausarbeitung der Dissertationsschrift Mut zugesprochen und mir den Rücken freigehalten haben.

Besonderer Dank gilt nicht zuletzt meinem Mann, Clemens Nitsche, für die unermüdliche moralische sowie praktische Unterstützung und Motivation während meiner gesamten Ausbildung und im Besonderen während der Anfertigung dieser Arbeit.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Prof. Dr. med. Iver Petersen
- Prof. Dr. med. Detlef Katenkamp
- Bianka Günther

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und, dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 02.04.2013

Unterschrift des Verfassers